(19) 世界知的所有権機関 国際事務局



(43) 国際公開日 2004 年10 月28 日 (28.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号 WO 2004/092169 A1

(51) 国際特許分類⁷: **C07D 471/10**, A61K 31/438, 31/527, 31/5513, 45/06, A61P 1/04, 1/16, 3/10, 9/10, 11/00, 11/02, 11/06, 13/12, 17/00, 17/04, 17/06, 19/02, 25/00, 27/02, 29/00, 31/18, 35/04, 37/02, 37/06, 37/08, 43/00

3//08, 4*3*/00

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2004/005493

(22) 国際出願日:

2004年4月16日(16.04.2004)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2003-114188 2003 年4 月18 日 (18.04.2003) J

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 西澤 玲奈 (NISHIZAWA,Rena) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目 1番 1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 高岡 義和 (TAKAOKA,Yoshikazu) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目 1番 1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 巾下広 (HABASHITA,Hiromu) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目 1番 1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 柴山 史朗 (SHIBAYAMA,Shiro) [JP/JP]; 〒300-4247 茨城県 つくば市 和台 17番地

2 小野薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP). 小久保 雅也 (KOKUBO,Masaya) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

- (74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihisa); 〒103-0013 東京 都 中央区 日本橋人形町 2 丁目 1 4番 6号 セルバ人 形町 6 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される 各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語 のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SPIROPIPERIDINE COMPOUND AND MEDICINAL USE THEREOF

(54)発明の名称:スピロピペリジン化合物およびその医薬用途



(57) Abstract: A spiropiperidine compound represented by the general formula (I): (I) (wherein R¹ represents hydrogen, an optionally substituted, aliphatic hydrocarbon group, or an optionally substituted, cyclic group; and ring A represents an optionally substituted, 5- to 8-membered, cyclic group), a salt, N-oxide form, quaternary ammonium salt, or solvate thereof, or a prodrug of any of these. The

compound represented by the general formula (I) has an antagonistic activity against a chemokine receptor and is useful in the prevention of and/or treatments for various inflammations, autoimmune diseases, immunologic diseases such as allergic diseases, or HIV infectious diseases.

(57) 要約:

本発明は、一般式(I)



[式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基または 置換基を有していてもよい環状基を表わし、環Aは置換基を有していてもよ い5~8員の環状基を表わす。]

で示されるスピロピペリジン化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグに関する。

般式(I)で示される化合物は、ケモカイン受容体拮抗作用を有しており、 各種炎症、自己免疫疾患、アレルギー疾患等の免疫疾患またはHIV感染の 予防および/または治療に有用である。

明細書

スピロピペリジン化合物およびその医薬用途

5 技術分野

本発明は、医薬として有用なケモカイン受容体拮抗作用を有するスピロピペリジン化合物、それらを有効成分として含有する薬剤、その製造方法および用途に関する。

10 背景技術

15

25

ケモカインは、内因性の白血球走化性、活性化作用を有し、ヘパリン結合性の塩基性蛋白質として知られている。現在では、ケモカインは、炎症、免疫反応時の特異的白血球の浸潤を制御するのみならず、発生、生理的条件下でのリンパ球のホーミング、血球前駆細胞、体細胞の移動にも関わると考えられている。

血球細胞は種々のサイトカインによって、その分化、増殖、細胞死が制御されている。生体内において炎症は局所的にみられ、リンパ球の分化、成熟等はある特定の部位で行なわれている。すなわち、必要とされる種々の細胞が、ある特定の部位に移動し、集積して、一連の炎症、免疫反応が起こる。

20 従って、細胞の分化、増殖、死に加えて、細胞の移動も免疫系にとって必要 不可欠な現象である。

生体内での血球細胞の移動は、まず、発生過程において、AGM (aorta gonad mesonephros) 領域に始まる造血が胎児肝を経て、骨髄での永久造血へと移行することから始まる。更に、胎児肝、骨髄から胸腺へと、T細胞、胸腺樹状細胞の前駆細胞が移動し、胸腺環境下で細胞分化する。クローン選択を受けたT細胞は、二次リンパ組織へ移動し、末梢における免疫反応に関与する。

抗原を捕らえて、活性化、分化した皮膚のランゲルハンス細胞は、局所リンパ節のT細胞領域に移動し、樹状突起細胞としてナイーブT細胞を活性化する。メモリーT細胞はリンパ管、血管を経て、再びリンパ節にホーミングする。また、B細胞、腸管上皮内T細胞、 γ δ T細胞、N K T細胞、樹状細胞は、骨髄より胸腺を経ずに移動、分化し、免疫反応に関与する。

5

10

15

20

25

ケモカインは、このような種々の細胞の移動に深く関与している。例えば、 MIP3 β (macrophage inflammatory protein 3β)、SLC (secondary lymphoid tissue chemokine) とその受容体であるCCR7は、抗原を捕らえた成熟樹状細胞が、ナイーブT細胞およびメモリーT細胞と効率良く出会うために、これらの細胞の局所リンパ組織への移動、ホーミングにおいて重要な働きをしている。SLCの発現に欠損があるPLTマウスの二次リンパ節には、抗原特異的な免疫反応を司るために必要なT細胞、並びに樹状細胞がほとんど観察されない(J. Exp. Med., 189(3), 451(1999))。

MDC (macrophage-derived chemokine) 、TARC (thymus and activation -regulated chemokine) とその受容体であるCCR4は、Th2細胞の関わる免疫、炎症反応において、Th2細胞の局所への移動に重要な働きをしている。ラット劇症肝炎モデル (P.acnes+LPS) において、抗TARC抗体は、血中ALT量の上昇、および肝臓中TNFα、FasLの発現量の上昇を抑制し、更にラット致死率を改善した (J. Clin. Invest., 102, 1933(1998))。また、マウスOVA誘発気道過敏性モデルにおいて、抗MDC抗体は肺間質に集積する好酸球数を減らし、気道過敏性を抑制した(J. Immunology, 163, 403(1999))。

MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) とその受容体であるCCR 2は、マクロファージの炎症部位への浸潤に関与している。抗MCP-1抗体は、ラット抗Thy1.1抗体腎炎モデルにおいて、糸球体への単球、マクロファージの浸潤に対する抑制効果を示した(Kidney Int., 51, 770(1997))。 このように、ケモカイン受容体は、種々の特異的な細胞において、ある特

定した時期に発現し、そのエフェクター細胞がケモカインの産生される個所 に集積するというメカニズムを通じて、炎症、免疫反応の制御に大きく関与 している。

ヒト免疫不全ウィルス(以下、HIVと略する。)感染によって引き起こされる後天性免疫不全症候群(エイズ(AIDS)と呼ばれている。)は、近年最もその治療法を切望されている疾患の一つである。主要な標的細胞であるCD4陽性細胞にHIVの感染が一度成立すると、HIVは患者の体内で増殖をくり返し、やがては免疫機能を司るT細胞を壊滅的に破壊する。この過程で徐々に免疫機能が低下し、発熱、下痢、リンパ節の腫脹等の様々な免疫不全状態を示すようになり、カリニ肺炎等の種々の日和見感染症を併発し易くなる。このような状態がエイズの発症であり、カボジ肉腫等の悪性腫瘍を誘発し、重篤化することはよく知られている。

5

10

15

20

25

現在エイズに対する各種の予防、治療方法としては、例えば、(1)逆転 写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤の投与によるHIVの増殖抑制、(2) 免疫賦活作用のある薬物の投与による日和見感染症の予防、緩和等が試みら れている。

HIVは、免疫系の中枢を司るヘルパーT細胞に主に感染する。その際、T細胞の膜上に発現している膜蛋白CD4を利用することは、1985年より知られている(Cell, 52, 631(1985))。CD4分子は433個のアミノ酸残基からなり、成熟ヘルパーT細胞以外にマクロファージ、一部のB細胞、血管内皮細胞、皮膚組織のランゲルハンス細胞、リンパ組織にある樹状細胞、中枢神経系のグリア細胞等で発現が見られる。しかし、CD4分子のみではHIVの感染が成立しないことが明らかになるにつれて、HIVが細胞に感染する際にかかわるCD4分子以外の因子の存在の可能性が、示唆されるようになった。

↑ 1996 年になって、CD4分子以外のHIV感染にかかわる因子としてフー

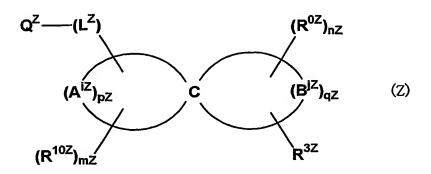
ジン (Fusin) という細胞膜蛋白が同定された (Science, 272, 872(1996))。この Fusin 分子は、ストローマ細胞由来因子 1 (Stromal Derived Factor-1: SDF-1と略する。)の受容体(すなわち、CXCR4である)であることが証明された。更に、インビトロでSDF-1が、T細胞指向性(X4) HIVの感染を特異的に抑制することも証明された (Nature, 382, 829(1996)、Nature, 382, 833(1996))。すなわち、SDF-1がHIVより先にCXCR4に結合することによって、HIVが細胞に感染するための足掛かりを奪い、HIVの感染が阻害されたと考えられる。

また同じ頃、別のケモカイン受容体であり、RANTES、MIP-1 α 、 MIP-1 β の受容体であるCCR5も、マクロファージ指向性(R5)H I Vが感染する際に利用されることが発見された (Science, 272, 1955(1996))。 従って、HIVとCXCR4やCCR5を奪い合うことのできるもの、あるいはHIVウイルスに結合し、該ウイルスがCXCR4やCCR5に結合できない状態にさせるものは、HIV感染阻害剤となり得るはずである。また当初、HIV感染阻害剤として発見された低分子化合物が、実はCXCR4のアンタゴニストであることが示された例もある(Nature Medicine, 4, 72(1998))。

以上から、ケモカイン受容体は、各種炎症性疾患、自己免疫疾患、アレルギー疾患等の免疫疾患、またはHIV感染に深く関与していると考えられる。
20 例えば、喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症、ヒト免疫不全ウィルス感染(後天性免疫不全症候群等)、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症、虚血再灌流傷害、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移、動脈硬化等に関与していると考えられる。

[→] 一方、一般式(Z)

5



(式中、 A^{12} および B^{12} はそれぞれ別個に炭素、窒素、酸素または硫黄から選ばれ(ただし、 A^{12} の少なくとも1個の原子は炭素であり、かつ少なくとも1個の B^{12} は炭素である。);

5 A¹²およびB¹²によって形成されるスピロ二環は、それぞれ場合によって部 分的に不飽和であってもよく、

pZおよびqZはそれぞれ別個に2から6までの数であり、

mZは0からpZまでの数であり、

n Zは0からq Zまでの数であり、

R⁰²は同じかまたは異なっており、水素、アルキル、ハロ置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、=O、=S等からそれぞれ別個に 選ばれる非干渉性置換基であり、

 $-(L^z)$ - は結合であるか、または炭素、窒素、硫黄および酸素から選ばれる1 個から1 0 個の原子からなる二価の置換もしくは非置換鎖であり、

Q²は1個または2個以上の塩基性ラジカルを含む塩基性基であり、かつR³²は1個または2個以上の酸性ラジカルを含む酸性基である。) で示され20 る化合物が血小板凝集抑制に有用である旨の記載がある(例えば、WO97/11940 号参照)。

[・] また、一般式 (Y)

15

$$Q^{Y}-W^{Y}$$
 $(CH_{2})_{mY}$
 $X^{Y'}-Z^{Y}$
 $(CH_{2})_{IY}$
 (Y)

(式中、mYまたは1Yは、それぞれ独立して、0、1、2、3、4または5を表わし、

 R^{1Y} は、水素原子、 $C1\sim8$ アルキル基、 $C2\sim8$ アルケニル基、 $C2\sim8$ アルキニル基等を表わし、

 W^{Y} は、単結合、 $C1\sim3$ アルキル基、オキソ等で置換した $C1\sim3$ アルキル基等を表わし、

 Q^{Y} は、 $-NR^2-$ 、-O-、-S-、-S(O) -または $-SO_2-$ を表わし、 X^{Y} は、単結合、 $C1\sim3$ アルキル基、オキソ等で置換した $C1\sim3$ アルキル基等を表わし、

Y^Y-Z^Y環は、フェニル、ナフチル、ヘテロアリールを表わす。ただし、各記号の定義は、一部を抜粋したものである。)で示される化合物がケモカイン受容体モジュレーダーとして有用である旨の記載がある(例えば、WO98/25605 号参照)。

15 さらに、一般式(X)

10

$$R^{1X} - N \longrightarrow N \longrightarrow R^{3X}$$

$$Q \longrightarrow R^{4X}$$

$$Q \longrightarrow R^{5X}$$

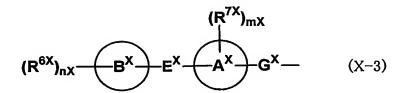
$$Q \longrightarrow R^{5X}$$

$$Q \longrightarrow R^{5X}$$

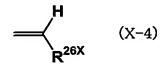
(式中、R^{1X}は式(X-2)

$$(\mathbf{R}^{6\mathbf{X}})_{\mathbf{n}\mathbf{X}} - \mathbf{G}^{\mathbf{X}} - \mathbf{G}^{\mathbf{X}} - (\mathbf{X} - \dot{\mathbf{2}})$$

、式 (X-3)



 $; R^{2x}$ は、アルキル、アルキニル等 $; R^{3x}$ 、 R^{4x} は、H、(置換)アルキル 等、または R^{3x} と R^{4x} とで式(X-4)



5

; R^{5×}は、H, アルキルを表わす。)で示されるトリアザスピロ[5.5] ウンデカン誘導体化合物が、ケモカイン/ケモカイン受容体の相互作用を制 御することで、喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺ア スペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、 慢性関節リウマチ、乾癬、鼻炎、結膜炎、虚血再灌流傷害の抑制、多発性硬 化症、潰瘍性太腸炎、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿 病、自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、癌転移予防、後天 性免疫不全症候群の予防および/または治療剤に有用である旨の記載がある (例えば、WO02/74770 号参照)。

15

20

10

発明の開示

本発明の課題とは、ヒト免疫不全ウィルス(HIV)感染、後天性免疫不全症候群(AIDS)等の予防および/または治療剤は医薬品として有用であり、経口吸収性に優れ、かつ安全なCCR5拮抗剤を開発することにある。

本発明者らは、CCR5拮抗作用を有する化合物を見出すべく鋭意検討を 重ねた結果、一般式(I)で示される本発明化合物が、本発明の目的を達成 することを見い出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

1. 一般式(I)



[式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基または 置換基を有していてもよい環状基を表わし、環Aは置換基を有していてもよ い5~8員の環状基(ただし、3位でスピロ結合した2,5-ジケトピペラ ジンを除く。)を表わし、環Aはさらに環Bと縮合していてもよく、環Bは 置換基を有していてもよい3~8員の単環式炭素環または複素環を表わす。] で示されるスピロピペリジン化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四 級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、

- 2. 環Aが、置換基を有していてもよい5~8員の複素環である前記1記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、
- 3. 環Aが、置換基を有していてもよい5~8員の含窒素複素環である前記 2記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級 アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、
 - 4. 環Aが、

10

[式中、---は一重結合または二重結合を表わし、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよい環状基を表わすか、 R^3 と R^4 は一緒になって、

$$= Q^1$$

(基中、Q¹およびQ²はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していて あよい脂肪族炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていても

よいカルボキシ基、保護されていてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよい環状基を表わす。)を表わし、環Bは置換基を有していてもよい3~8員の単環式炭素環または複素環を表わす。ただし、環Aが、

5 を表わす場合のR⁴は、---- が一重結合を表わすときのみ存在するものとする。]

で示される前記3記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、5.環Aが、

*[式中、全ての記号は前記4の記載と同じ意味を表わす。]

10

で示される前記4記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのNーオキシ ド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、 6. 環Aが、

5 [式中、N^Aは窒素原子を表わし、R^{NA}は、置換基を有していてもよい脂肪 族炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボ キシ基、保護されていてもよいカルバモイル基または置換基を有していても よい環状基を表わし、A^Aは、

10 (式中、矢印は、N^Aと結合可能な位置を表わし、R^{A1}、R^{A2}およびR^{A3}は それぞれ独立して、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、保護され ていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていて もよいカルバモイル基または置換基を有していてもよい環状基を表わすか、 R^{A2}およびR^{A3}は一緒になって、

$$=$$
QA1

15

20

(基中、Q^{A1}およびQ^{A2}はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよい環状基を表わす。ただし、Q^{A1}およびQ^{A2}の少なくとも一方は、水素原子を表わさないものとする。)を表わす。]

で示される前記3記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのNーオキシ ド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、

7. R^1 が、置換基を有していてもよい $C1\sim 10$ の脂肪族炭化水素基である前記 1記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、

5

15

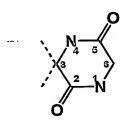
- 8. R^1 が、置換基を有していてもよい $5\sim 1$ 0 員の単環または二環式の環状基である前記 1 記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのNーオキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、
- 9. R¹が、置換基を有していてもよい3~10員の単環または二環式の環状 10 基によって置換された炭素数1~6のアルキル基である前記1記載のスピロ ピペリジン化合物、その塩、そのNーオキシド体、その四級アンモニウム塩、 その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、
 - 10. 前記1記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのNーオキシド体、 その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを含有 してなる医薬組成物、
 - 11 ケモカイン受容体拮抗剤である前記10記載の医薬組成物、
 - 12. ケモカイン受容体がCCR5である前記11記載の医薬組成物、
 - 13. ヒト免疫不全ウィルス感染の予防および/または治療剤である前記10記載の医薬組成物、
- 20 14. 後天性免疫不全症候群の予防および/または治療剤である前記10記 載の医薬組成物、
 - 15. 後天性免疫不全症候群の病態進行抑制剤である前記10記載の医薬組成物、
 - 16. ケモカイン受容体がCCR2である前記11記載の医薬組成物、
- 25 17. 動脈硬化または腎症の予防および/または治療剤である前記10記載 の医薬組成物、
 - 18. 前記1記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのN-オキシド体、

その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグと、プロテアーゼ阻害薬、逆転写酵素阻害薬、インテグラーゼ阻害薬、フュージョン阻害薬および/またはケモカイン阻害薬から選ばれる1種または2種以上とを組み合わせてなる医薬、

5 19. 前記1記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのNーオキシド体、 その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグの有効 量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物におけるCCR5また はCCR2に起因する疾患の予防および/または治療方法、および

20. CCR5またはCCR2に起因する疾患の予防および/または治療剤 を製造するための前記1記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのNーオキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグの使用等に関する。

本明細書中、「3位でスピロ結合した2,5-ジケトピペラジン」とは、WO02/74770号に記載された化合物の構造、すなわち、



15

を表わす。

本発明化合物の命名および番号付けは、IUPAC名を機械的に生成するコンピュータープログラムである、Advanced Chemistry Development 社のACD/NAME (商品名、バージョン 5.08/17) を用いて行なった。

20 例えば、一般式 (I) において、 R^1 が水素原子を表わし、環Aが

$$R^2$$
 N
 N
 R^5

を表わし、R²が

を表わし、R5が

5

10

を表わす化合物、すなわち

で示される化合物は、1-プチル-3-イソブチル-1,3,8-トリアザ スピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオンと命名される。

本明細書中、R¹で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」 における「脂肪族炭化水素基」としては、例えば、「直鎖状または分枝状の C1~18炭化水素基」等が挙げられる。「直鎖状または分枝状のC1~1 8炭化水素基」としては、例えば、C1~18アルキル基、C2~18アル ケニル基およびC2~18アルキニル基等が挙げられる。ここで、C1~1 8アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 15 ブチル、イソプチル、secーブチル、tertーブチル、ペンチル、ヘキシル、

ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシ ル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデ シル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。 C2~18アルケニル基 としては、例えば、ビニル、プロペニル、プテニル、ペンテニル、ヘキセニ ル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセ ニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、 ヘプタデセニル、オクタデセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサ ジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ノナジエニル、デカジエニル、 ウンデカジエニル、ドデカジエニル、トリデカジエニル、テトラデカジエニ ル、ペンタデカジエニル、ヘキサデカジエニル、ヘプタデカジエニル、オク 10 タデカジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル、 ノナトリエニル、デカトリエニル、ウンデカトリエニル、ドデカトリエニル、 トリデカトリエニル、テトラデカトリエニル、ペンタデカトリエニル、ヘキ サデカトリエニル、ヘプタデカトリエニル、オクタデカトリエニル基および これらの異性体基等が挙げられる。C2~18アルキニル基としては、例 15 えば、エチニル、プロピニル、プチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチ ニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリ デシニル、テトラデシニル、ペンタデシニル、ヘキサデシニル、ヘプタデシ ニル、オクタデシニル、ブタジイニル、ペンタジイニル、ヘキサジイニル、 ヘプタジイニル、オクタジイニル、ノナジイニル、デカジイニル、ウンデカ 20 ジイニル、ドデカジイニル、トリデカジイニル、テトラデカジイニル、ペン タデカジイニル、ヘキサデカジイニル、ヘプタデカジイニル、オクタデカジ イニル、ヘキサトリイニル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル、ノナト リイニル、デカトリイニル、ウンデカトリイニル、ドデカトリイニル、トリ デカトリイニル、テトラデカトリイニル、ペンタデカトリイニル、ヘキサデ 25 カトリイニル、ヘプタデカトリイニル、オクタデカトリイニル基およびこれ

らの異性体基等が挙げられる。

 R^1 で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における 「脂肪族炭化水素基」として好ましくは、例えば、炭素数 $1\sim 1$ のの脂肪 族炭化水素基等であり、より好ましくは、例えば、炭素数 $1\sim 6$ のアルキル基および炭素数 $2\sim 6$ のアルケニル基等であり、特に好ましくは、例えば、炭素数 $1\sim 6$ のアルキル基等である。とりわけ、メチル基およびエチル基が好ましい。

本明細書中、R¹で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。この「置換基」
10 としては、例えば、(a)下記第一群から選択される置換基、(b)下記第二群から選択される置換基および(c)置換基を有していてもよい環状基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1~5個置換していてもよい。
<第一群>

(1)ハロゲン原子(例えば、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素原子等)、(2)ニトロ15 基、(3)トリフルオロメチル基、(4)トリフルオロメトキシ基、(5)シアノ基、(6) オキソ基

<第二群>

(5)-OR^{a1}, (6)-OCOR^{a1}, (7)-NR^{a1}SO₂R^{a2}, (8)-NR^{b1}R^{b2}, 20 (9)-NR^{a1}COR^{a2}, (10)-NR^{a1}COOR^{a2}, (11)-NR^{a1}CONR^{b1}R b², (12)-N (SO₂R^{a1})₂, (13)-COR^{a1}, (14)-COOR^{a1}, (15)-C ONR^{b1}R^{b2}, (16)-CONR^{a1}COR^{a2}, (17)-COCOOR^{a1}, (18)-B (OR^{a1})₂

 $(1) - SR^{a1}$, $(2) - SO_2R^{a1}$, $(3) - SO_2NR^{b1}R^{b2}$, (4) - S (0) R^{a1} ,

[基中、R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}およびR^{b2}はそれぞれ独立して水素原子、置換基 25 を有していてもよい環状基(環1)または置換基を有していてもよい脂肪族 炭化水素基を表わすか、R^{b1}とR^{b2}は隣接する窒素原子と一緒になって、(1)

 $-C2\sim6$ アルキレン (例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基およびこれらの異性体基等) -、(2)-($C2\sim6$ アルキレン)-O-($C2\sim6$ アルキレン)-、(3)-($C2\sim6$ アルキレン)-、(4)-($C2\sim6$ アルキレン)-、(4)-($C2\sim6$ アルキレン)- ($C2\sim6$ アルキ

ここで、R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}およびR^{b2}で示される「置換基を有していても よい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、例えば、 10 「直鎖状または分枝状のC1~8炭化水素基」等が挙げられる。「直鎖状ま たは分枝状のC1~8炭化水素基」としては、例えば、C1~8アルキル基、 C2~8アルケニル基、C2~8アルキニル基等が挙げられる。ここで、C 1~8アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロ ピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチ 15 ル、オクチル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。 C 2 ~ 8 アルケ ニル基としては、例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘ キセニル、ヘプテニル、オクテニル、プタジエニル、ペンタジエニル、ヘキ サジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタ トリエニル、オクタトリエニル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。 20 C2~8アルキニル基としては、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、 ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ブタジイニル、ペンタ ジイニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタジイニル、ヘキサトリ イニル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル基およびこれらの異性体基等 が挙げられる。 25

* R ª 1、R ª 2、R b 1 およびR b 2 で示される「置換基を有していてもよい脂肪

族炭化水素基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。 この「置換基」としては、例えば、(a)置換基を有していてもよい環状基(環 1)および(b)下記第三群から選択される置換基が挙げられ、これら任意の置 換基は置換可能な位置に1~5個置換していてもよい。

5 〈第三群〉

10

(1)ハロゲン原子、(2)-OR^{c1}、(3)-SR^{c1}、(4)-NR^{d1}R^{d2}、(5)-COOR^{c1}、(6)-CONR^{d1}R^{d2}、(7)-NR^{c1}COR^{c2}、(8)-NR^{c1}SO₂R^{c2}、(9)-N(SO₂R^{c1})₂

[基中、R^{c1}、R^{c2}、R^{d1}およびR^{d2}は、それぞれ、前記R^{a1}、R^{a2}、R^b ¹およびR^{b2}と同じ意味を表わす。ただし、R^{c1}、R^{c2}、R^{d1}およびR^{d2}は、いずれも本群(第三群)から選択される置換基によって置換された脂肪族炭化水素基を表わさないものとする。]

本明細書中、「置換基を有していてもよい環状基(環1)」における「環状基」としては、例えば、炭素環および複素環等が挙げられる。

炭素環としては、例えば、一部または全部が飽和されていてもよいC3~15の単環、二環または三環式炭素環アリール等が挙げられる。ここで、「一部または全部が飽和されていてもよいC3~15の単環、二環または三環式炭素環アリール」としては、例えば、シクロプロパン、シクロプタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノンのサン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロペンテン、シクロペンタジエン、シクロペキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロペナジエン、シクロペナジで、シクロペナジエン、シクロペプタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラセドロナフタレン、パーヒドロ・プタ

レン、ビフェニレン、asーインダセン、sーインダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン等が挙げられる。また、「一部または全部が飽和されていてもよいC3~15の単環、二環または三環式炭素環アリール」にはスピロ結合した二環式炭素環、および架橋した二環式炭素環も含まれ、例えば、スピロ[4.4]ノナ

- ン、スピロ [4.5] デカン、スピロ [5.5] ウンデカン、ビシクロ [2.
- 2. 1] ヘプタン、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプター2ーエン、ビシクロ [3.
- 1. 1] ヘプタン、ビシクロ[3.1.1] ヘプター2ーエン、ビシクロ[2.
- 2.2] オクタン、ビシクロ[2.2.2] オクター2ーエン、アダマンタ10 ン、ノルアダマンタン等が挙げられる。
- 一方、複素環としては、例えば、1~4個の窒素原子、1~3個の酸素原子および/または1~3個の硫黄原子を含む3~15員の単環、二環または三環式複素環アリール、その一部または全部が飽和されている複素環、スピロ結合した三環式複素環および架橋した三環式複素環等が挙げられる。ここで、「1~4個の窒素原子、1~3個の酸素原子および/または1~3個の硫黄原子を含む3~15員の単環、二環または三環式複素環アリール」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チアイン(チオピラン)、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、
- フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、 オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、 チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベングフラン、イソベング フラン、ベングチオフェン、イソベングチオフェン、インダゾール、キノリ ン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、 シンノリン、ベングオキサゾール、ベングチアゾール、ベングイミダゾール、

ベンゾオキセピン、ベンゾオキサアゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベン ゾチエピン、ベンゾチアアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、 ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリア ゾール、カルバゾール、アクリジン、ジベンプフラン、ジベンゾチオフェン 等が挙げられる。また、「 $1\sim4$ 個の窒素原子、 $1\sim3$ 個の酸素原子および /または1~3個の硫黄原子を含む3~15員の単環、二環または三環式(縮 合またはスピロ)複素環」のうち、一部または全部飽和されているものとし ては、例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピ ラゾリン、ピラゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、 テトラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、 10 ジヒドロピラジン、テトロヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジ ン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、 テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テト ラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒド ロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラ 15 ン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジビドロチオフェン、テトラヒ ドロチオフェン、ジヒドロチアイン (ジヒドロチオピラン)、テトラヒドロ チアイン (テトラヒドロチオピラン)、ジヒドロオキサゾール、テトラヒド ロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾー ル、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾー 20 ル、テトラヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒド ロオキサジアゾール、ジヒドロチオジアゾール、テトラヒドロチオジアゾー ル、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒド ロオキサアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサアゼ ピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアアゼピン、テトラヒ 25 **ポロチアジアゼピン、パーヒドロチアアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、**

モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベン ゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンプフラン、パーヒド ロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフ ェン、ジヒドロイソベンプチオフェン、パーヒドロイソベンプチオフェン、 ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テト ラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒ ドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラ ヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラ ヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テ トラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、 10 テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テ トラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾー ル、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒド ロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミ ダゾール、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロ 15 カルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロ アクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テト ラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジ ベンプフラン、パーヒドロジベンプチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、 ジチオラン、ジチアン、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキサン、ベンゾジ 20 チオラン、ベングジチアン、2,4,6-トリオキサスピロ[ビシクロ[3. 3.0] オクタン-3,1'-シクロヘキサン]、1,3-ジオキソラノ[4, 5-g] クロメン、2-オキサビシクロ[2.2.1] ヘプタン等が挙げら れる。

25 「置換基を有していてもよい環状基(環1)」における「環状基」として 好ましくは、例えば、3~10員の単環または二環式の環状基等であり、よ

り好ましくは、例えば、シクロプロパン、ベンゼン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、チオフェン、ピラゾール、イソチアゾール、チアゾール、イミダゾール、フラン、ジヒドロピラゾール、キノリン、ベングジオキサン、ジオキサインダン、ベングフラン、ピリジン、テトラヒドロピラン、トリアゾール、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール等であり、特に好ましくは、例えば、ベンゼン、ピリジン等であり、とりわけ、ベンゼンが好ましい。

「置換基を有していてもよい環状基(環1)」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。この「置換基」としては、例えば、(a)置換基を有していてもよい環状基(環2)、(c)前記第一群から選択される置換基および(d)下記第四群から選択される置換基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1~5個置換していてもよい。ここで、「置換基」としての「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」は前記「直鎖状または分枝状のC1~8炭化水素基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。この「置換基」としては、例えば、(a)置換基を有していてもよい環状基(環2)、(b)前記第一群から選択される置換基および(c)下記第四群から選択される置換基等が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に1~5個置換していてもよい。

<第四群>

10

15

20

25

(1) $-SR^{e_1}$, (2) $-SO_2R^{e_1}$, (3) $-SO_2NR^{f_1}R^{f_2}$, (4) -S (O) R^{e_1} , (5) $-OR^{e_1}$, (6) $-OCOR^{e_1}$, (7) $-NR^{e_1}SO_2R^{e_2}$, (8) $-NR^{f_1}R^{f_2}$, (9) $-NR^{e_1}COR^{e_2}$, (10) $-NR^{e_1}COR^{e_2}$, (11) $-NR^{e_1}CONR^{f_1}R$ f_2 , (12) -N ($SO_2R^{e_1}$) 2, (13) $-COR^{e_1}$, (14) $-COOR^{e_1}$, (15) -C $-CONR^{f_1}R^{f_2}$, (16) $-CONR^{e_1}COR^{e_2}$, (17) $-COCOOR^{e_1}$, (18) -B

(OR e 1) 2

[基中、 $R^{\circ 1}$ 、 $R^{\circ 2}$ 、 $R^{\circ 1}$ および $R^{\circ 2}$ はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい環状基(環 2)または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表わすか、 $R^{\circ 1}$ と $R^{\circ 2}$ は隣接する窒素原子と一緒になって、(1) $-C2\sim6$ アルキレンー、(2)-($C2\sim6$ アルキレン)-O-($C2\sim6$ アルキレン)-O-($C2\sim6$ アルキレン)-S-($C2\sim6$ アルキレン)-S-($C2\sim6$ アルキレン)-S-($C2\sim6$ アルキレン)-、(4)-($C2\sim6$ アルキレン)-N R^{N2} -($C2\sim6$ アルキレン)-(基中、 R^{N2} は、水素原子、フェニル基またはフェニル基によって置換されていてもよい $C1\sim8$ アルキル基を表わす。)を表わす。〕

10 ここで、R^{e1}、R^{e2}、R^{f1}およびR^{f2}で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」は、前記「直鎖状または分枝状のC1~8炭化水素基」と同じ意味を表わす。R^{e1}、R^{e2}、R^{f1}およびR^{f2}で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。この「置換基」としては、例えば、(a)置換基を有していてもよい環状基(環2)および(b)下記第五群から選択される置換基が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に1~5個置換していてもよい。

<第五群>

25

(1)ハロゲン原子、(2)-OR^{g1}、(3)-SR^{g1}、(4)-NR^{h1}R^{h2}、(5)-COO 20 R^{g1}、(6)-CONR^{h1}R^{h2}、(7)-NR^{g1}COR^{g2}、(8)-NR^{g1}SO₂R^{g2}、 (9)-N(SO₂R^{g1})₂、(10)-SO₂NR^{h1}R^{h2}

[基中、 R^{g1} 、 R^{g2} 、 R^{h1} および R^{h2} は、それぞれ、前記 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{f1} 1および R^{f2} と同じ意味を表わす。ただし、 R^{g1} 、 R^{g2} 、 R^{h1} および R^{h2} は、いずれも本群(第五群)から選択される置換基によって置換された脂肪族炭化水素基を表わさないものとする。

、本明細書中、「置換基を有していてもよい環状基(環2)」における「環

状基」は、前記「置換基を有していてもよい環状基(環1)」における「環 状基」と同じ意味を表わす。

「置換基を有していてもよい環状基(環2)」における「置換基」は、置 換基であれば特に限定されない。この「置換基」としては、例えば、(a)置換 基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(b)置換基を有していてもよい3~ 5 8員の単環式炭素環または複素環、(c)前記第一群から選択される置換基およ び(d)下記第六群から選択される置換基等が挙げられ、これらの任意の置換基 は置換可能な位置に1~5個置換していてもよい。ここで、「置換基」とし ての「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化 10 水素基」は前記「直鎖状または分枝状のC1~8炭化水素基」と同じ意味を 表わす。「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」 は、置換基であれば特に限定されない。この「置換基」としては、例えば、(a) 置換基を有していてもよい3~8員の単環式炭素環または複素環、(b)前記第 一群から選択される置換基および(c)下記第六群から選択される置換基等が挙 げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1~5個置換していても 15 よい。

<第六群>

- (1)—SRⁱ¹, (2)—SO₂Rⁱ¹, (3)—SO₂NR^{j1}R^{j2}, (4)—S (O) Rⁱ¹, (5)—ORⁱ¹, (6)—OCORⁱ¹, (7)—NRⁱ¹SO₂Rⁱ², (8)—NR^{j1}R^{j2}, 20 (9)—NRⁱ¹CORⁱ², (10)—NRⁱ¹COORⁱ², (11)—NRⁱ¹CONR^{j1}R ^{j2}, (12)—N (SO₂Rⁱ¹)₂, (13)—CORⁱ¹, (14)—COORⁱ¹, (15)—C ONR^{j1}R^{j2}, (16)—CONRⁱ¹CORⁱ², (17)—COCOORⁱ¹, (18)—B (ORⁱ¹)₂
- [基中、 R^{i1} 、 R^{i2} 、 R^{j1} および R^{j2} はそれぞれ独立して水素原子、置換基 25 を有していてもよい 3 \sim 8 員の単環式炭素環または複素環または置換基を有 していてもよい脂肪族炭化水素基を表わすか、 R^{j1} と R^{j2} は隣接する窒素原

子と一緒になって、(1)—C 2 -6 アルキレン(例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基およびこれらの異性体基等) -、(2)- (C 2 - 6 アルキレン)-O- (C 2 - 6 アルキレン)-O- (C 2 - 6 アルキレン)-S- (C 2 - 6 アルキレン)- (C 2

ここで、R¹¹、R¹²、R¹¹およびR¹²で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」は、前記「直鎖状または分枝状のC1~8炭化水素基」と同じ意味を表わす。R¹¹、R¹²、R¹¹ およびR¹²で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。この「置換基」としては、例えば、(a)置換基を有していてもよい3~8員の単環式炭素環または複素環および(b)下記第七群から選択される置換基が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1~5個置換していてもよい。

15 <第七群>

(1)ハロゲン原子、(2)-OR^{k1}、(3)-SR^{k1}、(4)-NR^{m1}R^{m2}、(5)-COOR^{k1}、(6)-CONR^{m1}R^{m2}、(7)-NR^{k1}COR^{k2}、(8)-NR^{k1}SO₂R^{k2}、(9)-N(SO₂R^{k1})₂

[基中、R^{k1}、R^{k2}、R^{m1}およびR^{m2}は、それぞれ、前記Rⁱ¹、Rⁱ²、R^j
 ¹およびR^{j2}と同じ意味を表わす。ただし、R^{k1}、R^{k2}、R^{m1}およびR^{m2}は、いずれも本群(第七群)から選択される置換基によって置換された脂肪族炭化水素基を表わさないものとする。]

本明細書中、「置換基を有していてもよい3~8員の単環式炭素環または 複素環」における「3~8員の単環式炭素環または複素環」としては、例え 25 ば、一部または全部が飽和されていてもよいC3~8の単環式炭素環アリー かまたは1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1~2個

の硫黄原子を含む3~8員の単環式複素環アリール、その一部または全部が 飽和されている複素環等が挙げられる。

「一部または全部が飽和されていてもよいC3~8の単環式炭素環アリー ル」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、 シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シク ロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シク ロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン等が 挙げられる。また、「1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/また は1~2個の硫黄原子を含む3~8員の単環式複素環アリール」としては、例 えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、 10 ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フ ラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾ ール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサ ジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピ ン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピ 15 ン等が挙げられる。「1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/また は1~2個の硫黄原子を含む3~8員の単環式複素環アリール」のうち、その 一部または全部が飽和されている複素環としては、例えば、アジリジン、ア ゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリア **ゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピ** 20 ラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒ ドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、 テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テ トラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラ ヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロ 25 **ジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフ**

ラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒド ロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、 チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピ ラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、 パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール(オ キサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾー ル(イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール (チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール (イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒド ロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール (オキサジアゾリジン)、 10 ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、 テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサ ゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒド ロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾー ル、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、 15 テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、 ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジ ヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジア ゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオ キサン、ジチオラン、ジチアン等が挙げられる。 20

「置換基を有していてもよい3~8員の単環式炭素環または複素環」における「3~8員の単環式炭素環または複素環」として好ましくは、5~6員の環状基であり、より好ましくは、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、ピペリジン、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、フラン、オキサゾール、チオフェン、ピロール、チアゾール、イミダゾールであり、特に好ましくは、ベンゼンである。

25

本明細書中、「置換基を有していてもよい3~8員の単環式炭素環または複素環」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。この「置換基」としては、例えば、(a)C1~8アルキル基、(b)前記第一群から選択される置換基および(c)下記第八群から選択される置換基等が挙げられる。

.5 < 第八群>

20

(1) $- OR^{n1}$, (2) $- NR^{o1}R^{o2}$, (3) $- COOR^{n1}$, (4) $- SR^{n1}$, (5) - CON $R^{o1}R^{o2}$

[基中、 R^{n1} 、 R^{o1} および R^{o2} はそれぞれ独立して水素原子、フェニル基またはフェニル基で置換されていてもよい $C1\sim8$ アルキル基を表わすか、 R^{o2} 10 1 と R^{o2} は隣接する窒素原子と一緒になって、(1)- $C2\sim6$ アルキレンー、(2)- $(C2\sim6$ アルキレン) -O- $(C2\sim6$ アルキレン) -、(3)- $(C2\sim6$ アルキレン) -S- $(C2\sim6$ アルキレン) -、(4)- $(C2\sim6$ アルキレン) -N R^{N2} - $(C2\sim6$ アルキレン) - (基中、 R^{N2} は、前記と同じ意味を表わす。)を表わす。]

15 本明細書中、「置換基を有していてもよい環状基」は、前記「置換基を有 していてもよい環状基(環1)」と同じ意味を表わす。

本明細書中、環Aは置換基を有していてもよい $5\sim8$ 員の環状基を表わし、この「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。具体的には、後記する R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 で示される基やオキソ基等が挙げられ、これらは置換可能な位置に $1\sim8$ 個置換していてもよい。また、環Aはさらに、縮合可能な位置で後記する環Bと縮合していてもよい。

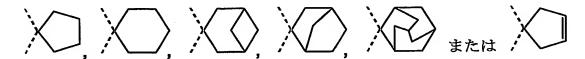
本明細書中、環Aで示される「置換基を有していてもよい5~8員の環状基」における「5~8員の環状基」としては、例えば、5~8員の炭素環および5~8員の複素環等が挙げられる。

25 5~8 員の炭素環としては、例えば、一部または全部が飽和されたC5~ 8の単環式炭素環アリール等が挙げられる。「一部または全部が飽和された

C5~8の単環式炭素環アリール」としては、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロペンテン、シクロペンタジエン、シクロヘキセン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン等が挙げられる。

また、「一部または全部が飽和されたC5~8の単環式炭素環アリール」に は架橋した炭素環も含まれ、例えば、ビシクロ[3.1.1] ヘプタン、ビ シクロ[2.2.1] ヘプタン、アダマンタン等が挙げられる。

5~8員の炭素環として好ましくは、一部または全部が飽和されたC5~6の単環式炭素環アリールであり、具体的には、例えば、



等が挙げられる。

10

「5~8員の含窒素複素環」としては、例えば、少なくとも1個の窒素原子を含み、所望によってさらに窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子から選択される1~5個のヘテロ原子を含んでいてもよい5~8員の単環式複素環アリールのうち、一部または全部が飽和されている複素環等が挙げられる。「少なくとも1個の窒素原子を含み、所望によってさらに窒素原子、
 20 酸素原子および/または硫黄原子から選択される1~5個のヘテロ原子を含

酸素原子および/または佩寅原子がら選択される1、5個のペケロが了を占 んでいてもよい5~8員の単環式複素環アリールのうち、一部または全部飽 和されている複素環」としては、例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾ リン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テ トラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒド

5

10

15

20

25

ロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペ ラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミ ジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジ ン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒ ドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒド ロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、ジヒドロ イソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール (イソオキサゾリジン)、 ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール (チアゾリジン)、ジヒドロ イソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、ジヒ ドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラ ヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テ トラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジア ジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキ サゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パ ーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジ アゾール(チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、 ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、 テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、 テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チ オモルホリン、オキサジナン、チアジナン、ジオキサジン、オキサゼパン、 テトラヒドロオキサゼピン等が挙げられる。

「 $5\sim 8$ 員の含窒素複素環」として好ましくは、 $1\sim 2$ 個の窒素原子を含み、さらに $1\sim 2$ 個の酸素原子および/または $1\sim 2$ 個の硫黄原子を含む $5\sim 7$ 員の単環式複素環アリールのうち、一部または全部が飽和されたものであり、具体的には、例えば、

(ただし、 α および β は同時に二重結合を表さない。) 等が挙げられる。

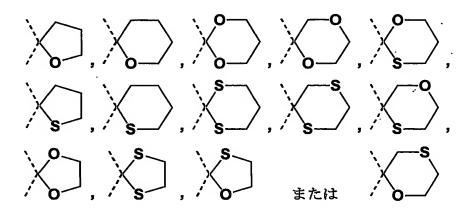
5

10

一方、「5~8員の非含窒素複素環」としては、例えば、酸素原子および /または硫黄原子から選択される1~6個のヘテロ原子を含む5~8員の単 環式複素環アリールのうち、一部または全部が飽和されている複素環等が挙 げられる。「酸素原子および/または硫黄原子から選択される1~6個のヘ テロ原子を含む5~8員の単環式複素環アリールのうち、一部または全部飽 和されている複素環」としては、例えば、ジヒドロフラン、テトラヒドロフ ラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラ ヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、ジヒドロチオフェン、テトラヒ ドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、ジヒドロチオピラン、ジヒドロ チエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、オキサチアン、ジ オキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、オキサチオラン等が挙げ

られる。

「 $5\sim8$ 員の非含窒素複素環」として好ましくは、 $1\sim2$ 個の酸素原子および/または $1\sim2$ 個の硫黄原子を含む $5\sim6$ 員の単環式複素環アリールの うち、一部または全部飽和されたものであり、具体的には、例えば、



等が挙げられる。

5

10

15

環Aとして好ましくは、置換基を有していてもよい5~8員の複素環であり、より好ましくは置換基を有していてもよい5~8員の含窒素複素環であり、特に好ましくは置換基を有していてもよい5~7員の含窒素複素環である。

「置換基を有していてもよい5~7員の含窒素複素環」として好ましくは、 置換基を有していてもよい、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペラジン、 ピペリジン、テトラヒドロピリジン、パーヒドロピリミジン、テトラヒドロ ピリミジン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、環Bと縮合 したテトラヒドロピリミジン、環Bと縮合したパーヒドロピリミジン、環B と縮合したテトラヒドロジアゼピン、環Bと縮合したパーヒドロジアゼピン、 チアジアジナン、オキサゼパン、テトラヒドロオキサゼピン、環Bと縮合し たテトラヒドロオキサゼピンであり、より好ましくは、

[式中、全ての記号は後記と同じ意味を表わす。] であり、特に好ましくは、

[式中、全ての記号は後記と同じ意味を表わす。] である。

5

10

本発明において、環Aは環Bと縮合しないものがより好ましい。

本明細書中、R²、R³、R⁴およびR⁵で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」は、前記「直鎖状または分枝状のC1~8炭化水素基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。この「置換基」としては、例えば、(a)前記第一群から選択される置換基、(b)前記第二群から選択される置換基または(c)置換基を有していてもよい環状基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1~5個置換していてもよい。ここで、置換基としての「置換基を有していてもよい環状基」は、前記「置換基を有していてもよい環状基(環1)」と同じ意味を表わす。

 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 で示される「置換基を有していてもよい脂肪族 15 炭化水素基」の「脂肪族炭化水素基」として好ましくは、炭素数 $1\sim 5$ の

脂肪族炭化水素基であり、より好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、プチル、secープチル、tertープチル、ペンチル、1ープテニル、2ープテニル、1ープチニル、2ープチニル基であり、特に好ましくは、イソプロピル、プチル、secープチル、tertープチル基である。

本明細書中、R²、R³、R⁴およびR⁵で示される、保護されていてもよい 水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバ モイル基は、それぞれ前記第二群に挙げられた、一〇R⁸¹、一〇OOR⁸¹、 一〇ONR^{b1}R^{b2} [基中の記号は前記と同じ意味を表わす。] と同じ意味を 表わす。

10 本明細書中、環Bは「置換基を有していてもよい3~8員の単環式炭素環または複素環」を表わし、「3~8員の単環式炭素環または複素環」は、前記Rⁱ¹、Rⁱ²、R^{j1}およびR^{j2}で示される「置換基を有していてもよい3~8員の単環式炭素環または複素環」における「3~8員の単環式炭素環または複素環」と同じ意味を表わす。また、「置換基を有していてもよい3~8 員の単環式炭素環または複素環」における「置換基」は、前記R¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表わす。

環Bで示される、「置換基を有していてもよい3~8員の単環式炭素環または複素環」の「3~8員の単環式炭素環または複素環」として好ましくは、 5~6員の環状基であり、さらに好ましくは、

20

であり、特に好ましくは、ベンゼンである。

10

15

20

本明細書中、Q¹およびQ²で示される、置換基を有していてもよい脂肪族 炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキ シ基、置換されていてもよいカルバモイル基および置換基を有していてもよ い環状基は、それぞれ前記R²およびR⁵で示される置換基を有していてもよ い脂肪族炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよい カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基および置換基を有して いてもよい環状基と同じ意味を表わす。

本明細書中、R^{NA}、R^{A1}、R^{A2}およびR^{A2}で示される置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基および置換基を有していてもよい環状基は、それぞれ前記R²、R³、R⁴およびR⁵で示される置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基および置換基を有していてもよい環状基と同じ意味を表わす。

本明細書中、Q^{A1}およびQ^{A2}で示される置換基を有していてもよい脂肪族 炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキ シ基、置換されていてもよいカルバモイル基および置換基を有していてもよ が環状基は、それぞれ前記R²およびR⁵で示される置換基を有していてもよ

い脂肪族炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよい カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基および置換基を有して いてもよい環状基と同じ意味を表わす。

本明細書中、A^Aで示される式中に記載された矢印は、N^Aとの結合可能な 位置を示すものであり、そのいずれか一方がN^Aで示される窒素原子と直接結 合することを意味する。

本発明において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および環Aが表わすそれぞれの基はいずれも好ましい。特に実施例に記載されたものが好ましい。

本発明において、R¹基として好ましくは、置換基を有していてもよい脂肪 族炭化水素基であり、より好ましくは、「置換基を有していてもよい環状基」 10 を置換基として有していてもよい脂肪族炭化水素基である。ここで、「脂肪 族炭化水素基」として好ましくは、例えば、炭素数1~10の脂肪族炭化水 素基等であり、より好ましくは、例えば、炭素数1~6のアルキル基およ び炭素数2~6のアルケニル基等であり、特に好ましくは、例えば、炭素 数1~6のアルキル基等である。とりわけ、炭素数1~4のアルキル基が 15 好ましく、メチル基およびエチル基がより好ましい。また、「置換基を有 していてもよい環状基」における「環状基」として好ましくは、例えば、3 ~10員の単環または二環式の環状基等であり、より好ましくは、例えば、 C3~6シクロアルキル、C4~6シクロアルケニル、ベンゼン、ピラゾー ル、チアゾール、フラン、チオフェン、キノリン、ベンゾジオキサン、ジオ 20 キサインダン、ベンゾフラン、イミダゾール、イソチアゾール、ジヒドロピ ラゾール、ピリジン、テトラヒドロピラン、トリアゾール、ピロール、オキ サゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール等であり、特に好ましくは、 例えば、ベンゼン、ピリジン等であり、とりわけ、ベンゼンが好ましい。「置 換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として好ましくは、例 25 えば、置換基を有していてもよいC1~6アルキル、シアノ基、ハロゲン

原子、置換基を有していてもよいベンゼン、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいジェドロキシボリル基、一NHCO一(置換基を有していてもよいC1~4アルキル基)、一O一(置換基を有していてもよいC1~4アルキル)である。

本発明において、R¹基として好ましい、より具体的な基としては、例えば、 5 - (C1~6アルキル基) - (置換基を有していてもよいベンゼン)、- (C 1~6アルキル基) - (置換基を有していてもよいピリジン)、- (C1~ 6アルキル基) - (置換基を有していてもよいピラゾール)、- (C1~6 アルキル基)-(置換基を有していてもよいC4~6シクロアルキル)、-(C1~6アルキル基)-(置換基を有していてもよいC4~6シクロアル 10 ケニル)、- (C1~6アルキル基)- (置換基を有していてもよいチアゾ ール)、- (C1~6アルキル基)- (置換基を有していてもよいフラン)、 - (C1~6アルキル基) - (置換基を有していてもよいチオフェン)、-(C1~6アルキル基) - (置換基を有していてもよいキノリン)、- (C 1~6アルキル基) - (置換基を有していてもよいベンゾジオキサン)、-15 (C1~6アルキル基) - (置換基を有していてもよいジオキサインダン)、 (C1~6アルキル基) - (置換基を有していてもよいベンゾフラン)、 - (C1~6アルキル基) - (置換基を有していてもよいイミダゾール)、 (C1~6アルキル基)-(置換基を有していてもよいイソチアゾール)、 - (C1~6アルキル基) - (置換基を有していてもよいジヒドロピラゾー 20 ル) 等が挙げられ、より好ましくは、例えば、- (C1~4アルキル)- (C 4~6シクロアルケニル) - (置換基を有していてもよいC1~6アルキル)、 - (C1~4アルキル) - (キノリン)、- (C1~4アルキル) - (ジオ キサインダン)、-(C1~4アルキル)-(シクロプロパン)、-(C1 ~ 4 アルキル) - (チアゾール)、- (C1 ~ 4 アルキル) - (チオフェン)、 25

└ (C1~4アルキル) - (ベンゼン)、- (C1~4アルキル) - (ピリ

ジン)、- (C1~4アルキル)- (フラン)、- (C1~4アルキル)-(ベンプジオキサン)、- (C1~4アルキル) - (ベンプフラン)、- (C 1~4アルキル) - (シアノ基で置換されていてもよいベンゼン)、- (C 1~4アルキル)-(ハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼン)-(C 1~4アルキル) - (ベンゼン) - (置換基を有していてもよいC1~4ア ルキル)、- (C1~4アルキル)- (ベンゼン)- (置換基を有していて **もよいC1~4アルコキシ)、- (C1~4アルキル) - (ベンゼン) - (置** 換基を有していてもよいベンゼン)、- (C1~4アルキル)- (ベンゼン) - (置換基を有してもよいアミノ基)、- (C1~4アルキル) - (ベンゼ ン) - (置換基を有してもよいジヒドロキシボリル基)、- (C1~4アル 10 キル) - (ベンゼン) - NHCO- (置換基を有していてもよいC1~4ア ルキル基)、- (C1~4アルキル)- (ベンゼン)-O- (置換基を有し ていてもよいC1~4アルキル) - (置換基を有していてもよいベンゼン)、 - (C1~4アルキル) - (ベンゼン) - (置換基を有していてもよいC1 ~4アルキル) - (置換基を有していてもよいベンゼン)、- (C1~4ア 15 ルキル)-(ベンゼン)-CO-(置換基を有していてもよいベンゼン)、 (C1~4アルキル) - (ベンゼン) - O- (置換基を有していてもよい C1~4アルキル) - (置換基を有してもよいアミノ基)、- (C1~4ア ルキル) - (ベンゼン) - O - (置換基を有していてもよいベンゼン)、-(C1~4アルキル) - (ピリジン) -O-(置換基を有していてもよいべ 20 ンゼン)、- (C1~4アルキル)- (ベンゼン)-O- (置換基を有して **いてもよいピリジン)、- (C1~4アルキル)- (ピリジン)-O- (置** 換基を有していてもよいピリジン)、- (C1~4アルキル)- (イミダゾ ール) - (置換基を有していてもよいベンゼン)、- (C1~4アルキル) - (置換基を有していてもよいジヒドロピラゾール) - (置換基を有してい 25 てもよいベンゼン)、- (C1~4アルキル)- (置換基を有していてもよ

いピラゾール) - (置換基を有していてもよいベンゼン)等が挙げられ、特 に好ましくは、1,3-チアゾール-2-イルメチル基、1.5-ジメチル -3-オキソー2-フェニルー2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾールー4-イルメチル基、2-(4-イソプロピルーベンジル)ープロピル基、2、4、 6-トリメトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基、2,6-ジ メトキシベンジル基、2-フェニルイミダゾールー5-イルメチル基、2-フェニルエチル基、2-ベンジルオキシベンジル基、2-メトキシベンジル 基、3-(フラン-2-イル)-2-プロペニル基、3,5-ジメチル-1 ーフェニルー1Hーピラゾールー4ーイルメチル基、3ーシアノベンジル基、 3-フェニルピラゾール-4-イルメチル基、3-フェニルプロピル基、3 10 -フェノキシベンジル基、4-(3-(N, N-ジメチルアミノ) プロピル オキシ)ベンジル基、4-(4-ヒドロキシー4-メチルペンチル)シクロ ヘキシー3-エン-1-イルメチル基、4-(4-メチルスルホニルアミノ) -フェノキシベンジル基、4-(N, N-ジメチルアミノ)ベンジル基、4 - (ジヒドロキシボリル) ベンジル基、4-(メチルカルボニルアミノ) ベ 15 ンジル基、4-クロロベンジル基、4-フェニルベンジル基、4-フェノキ シベンジル基、4-フルオロベンジル基、6-メチル-2,2-ジメチルシ クロヘキシー1-エンー1-イルエチル基、キノリンー2-イルメチル基、 ジオキサインダンー4ーイルメチル基、シクロプロパンー1ーイルメチル基、 チオフェンー2ーイルメチル基、フランー2ーイルメチル基、ベンジル基、 20 ベンプジオキサンー6ーイルメチル基、ベンプフランー2ーイルメチル基等 が挙げられる。

基によって置換された炭素数1~6のアルキル基をR¹として有する化合物等が挙げられる。特に好ましくは、置換基を有していてもよいベンゼン、置換基を有していてもよいピリジン、置換基を有していてもよいシクロペキサン、置換基を有していてもよいピリジン、置換基を有していてもよいシクロプロパン、置換基を有していてもよいチアゾール、置換基を有していてもよいチオフェン、置換基を有していてもよいフラン、置換基を有していてもよいイソキサゾール、置換基を有していてもよいピロール、置換基を有していてもよいピロール、置換基を有していてもよいピロール、置換基を有していてもよいジヒドロベングジオキシン、置換基を有していてもよいピラゾールまたは置換基を有していてもよいイミダゾール等によって置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル基をR¹として有する化合物である。また、本発明において、好ましいR¹基としては、以下の式



10

15

20

(式中、ring1は前記「置換基を有していてもよい環状基(環1)」を表わし、ring2は前記「置換基を有していてもよい環状基(環2)」を表わし、 Y^A は結合手、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、-O-、-S-、-CO-、-S(O) -、 $-SO_2-$ 、-CH(OH) -、 $-NR^{f1}-$ 、 $-CONR^{f1}-$ 、 $-NR^{e1}CO-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、-CH=CH-、 $-CONR^{f1}CH_2-$ 、 $-CH_2CONR^{h1}-$ 、 $-CH_2NR^{e1}CO-$ 、 $-NR^{e1}CO-$ 、 $-NR^{e1}CO -NR^{e1}CO -NR^{e1}CO -SO_2NR^{f1} -SO_2NR^{f1}CH_2 -CH_2SO_2NR^{h1} -CH_2NR^{e1}SO_2 -SO_2NR^{f1} -SO_2NR^{f1}CH_2 -CH_2SO_2NR^{h1} -CH_2NR^{e1}SO_2 -SC_2NR^{f1} -SC_2CCH_2 -SC_2NR^{f1} -CCH_2NR^{e1}SO_2 -SC_2NR^{f1} -CCH_2SO_2NR^{f1} -CCH_2NR^{e1}SO_2 -SC_2NR^{f1} -SC_2NR^{f1$

素環アリール」等が挙げられる。「5~10員の炭素環アリールまたは複素 環アリール」として、より好ましくは、例えば、「5~6員の炭素環アリー ルまたは複素環アリール」等が挙げられ、特に好ましくは、例えば、ベンゼン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、5 ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール環等が挙げられる。前記したように、これらの環状基は置換基を有していてもよいが、特に、ring2に、カルボキシ基、アミド基またはスルホンアミド基が置換したものが好ましい。また、ring1およびring2の置換基としては、例えば、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルカノイルアミド基等が挙げられ、より好ましい置換基としては、例えば、脂肪族炭化水素基、アルコキシ基等が挙げられる。本発明においては、これらの組み合わせを有するR¹基がより好ましい。

15 本発明において、R²、R³、R⁴およびR⁵として好ましくは、水素原子、 置換基を有していてもよい4~6員の炭素環および置換基を有していてもよいC1~6の脂肪族炭化水素基であり、より好ましくは、水素原子、一(置換基を有していてもよいC2~6アルケニル)、一(置換基を有していてもよいC2~6アルキニ いC2~6アルケニル)、一(置換基を有していてもよいC2~6アルキニ 20 ル)、一(置換基を有していてもよいベンゼン)、一(C1~6アルキル) 一(置換基を有していてもよいベンゼン)、一(C1~6アルキル) 一(置換基を有していてもよいベンゼン)、一(C1~6アルキル) ーNHCOOー(置換基を有していてもよいベンゼン)、一(C1~6アルキル)ー(置換基を有していてもよいベンゼン)、一(C1~6アルキル)ー(C2~6アルケニル)、一(C2~6アルキニル)、 1~6アルキル)、一(C2~6アルケニル)、一(C2~6アルキニル)、 ー(C1~4アルキル)ーCOOー(C1~4アルキル)、一(C1~4ア

ルキル) - (C4~6シクロアルキル)、- (C1~4アルキル) - (ベンゼン)、- (C1~6アルキル) - NHCOO- (C1~4アルキル) - (ベンゼン) である。とりわけ、水素原子、プロピル基、ブチル基、secーブチル基、シクロヘキシルメチル基、ベンジル基、フェニルエチル基が好ましい。

5 本発明においては、好ましい基、好ましい環として上に列挙した組み合わせを含む式(I)の化合物が好ましい。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基等には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性10 体(E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R、S体、α、β体、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体(D、L、d、1体)、クロマトグラフ分離による極性体(高極性体、低極性体)、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。また、本発明においては、互変異性による異性体をも全て包含する。

本明細書中、一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式(I)で示される化合物に変換される化合物をいう。一般式(I)で示される化合物のプロドラッグとしては、例えば、一般式(I)で示される化合物がアミノ基を有する場合、そのアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例えば、一般式(I)で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5ーメチルー2ーオキソー1,3ージオキソレンー4ーイル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tertーブチル化された化合物等);一般式(I)で示される化合物が水酸基を有する場合、その水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例

えば、一般式(I)で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル 化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル 化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等):一般式(I)で 示される化合物がカルボキシ基を有する場合、そのカルボキシ基がエステル 化、アミド化された化合物(例えば、一般式(Ⅰ)で示される化合物のカル ボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエス テル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステ ル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、 (5-メチルー2-オキソー1、3-ジオキソレンー4-イル) メチルエス テル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド 10 化された化合物等);等が挙げられる。これらの化合物はそれ自体の公知の 方法によって製造することができる。また、一般式(I)で示される化合物 のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、一 般式(I)で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店 1990年刊「医薬品 の開発」第7巻「分子設計」163~198頁に記載されているような、生 15 理的条件で一般式(I)で示される化合物に変化するものであってもよい。 さらに、一般式(I)で示される化合物は同位元素(例えば、3H、14C、3 ⁵S、¹²⁵ I 等) 等で標識されていてもよい。

「塩】

本発明において、一般式(I)で示される化合物の塩には薬理学的に許容されるもの全てが含まれる。薬理学的に許容される塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、例えば、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム、リチウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩(テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等)、有機アミン(トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、

ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、リジン、アルギニン、NーメチルーDーグルカミン等)の塩、酸付加物塩 [無機酸塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等)、有機酸塩(酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等)等]が挙げられる。

本発明において、一般式(I)で示される化合物は、Nーオキシドや四級 アンモニウム塩であってもよい。一般式(I)で示される化合物のNーオキシドとは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表わす。また、本発明化合物のNーオキシドは、さらに上記のアルカリ(土類)金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩となっていてもよい。一般式(I)で示される化合物の四級アンモニウム塩とは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が、R°基(R°基は、C1~8アルキル基、フェニル基によって置換されたC1~8アルキル基を表わす。)によって四級化されたものを表わす。また、本発明化合物の四級アンモニウム塩は、さらに上記のアルカリ(土類)金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩、Nーオキシド体となっていてもよい。

20 一般式(I)で示される化合物の適当な溶媒和物としては、例えば、水、 アルコール系溶媒(エタノール等)等の溶媒和物が挙げられる。溶媒和物は 非毒性かつ水溶性であることが好ましい。また、本発明化合物の溶媒和物に は、上記本発明化合物のアルカリ(土類)金属塩、アンモニウム塩、有機ア ミン塩、酸付加物塩、N-オキシド体、四級アンモニウム塩の溶媒和物も含 25 まれる。

・本発明化合物は、公知の方法で上記の塩、上記のN-オキシド体、上記の

四級アンモニウム塩、上記の溶媒和物に変換することができる。

[本発明化合物の製造方法]

5

10

一般式(I)で示される本発明化合物は、以下に示す(A)~(H)、(J) および(K)の方法、これらに準ずる方法、または実施例に記載した方法によって製造することができる。また、一般式(I)で示される本発明化合物は、WO01/40227号に記載の方法と同様の方法、WO02/74770号に記載の方法と同様の方法、公知の方法、またはこれらの方法を適宜改良した方法によっても製造することができる。なお、以下の各製造法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した一般式(I)の塩として記載したものが用いられる。

(A) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、 R^1 が水素原子を表わさない化合物、すなわち一般式 (I-1)

$$\mathbb{R}^{1-1}-\mathbb{N}^{1}$$
 (I-1)

(式中、 R^{1-1} は R^{1} と同じ意味を表わす。ただし R^{1-1} は水素原子を表わさ ないものとし、 N^{1} は窒素原子を表わす。)

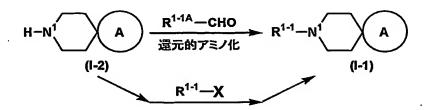
で示される化合物は、例えば、一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、 R^1 が水素原子を表わす化合物、すなわち一般式 (I-2)



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

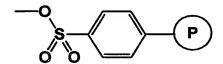
20 で示される化合物を用いて以下の反応工程式(I)に記載の方法によって製造することができる。また、この反応以外にも WO02/74770 号に詳述された方法、公知の方法、またはこれらの方法を適宜改良した方法によって製造することができる。

反応工程式(I)



反応工程式(I)中、R^{1-1A}は置換基を有していてもよいC1~17の脂肪族炭化水素基を表わし、Xは脱離基(例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、pートルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、

5



基(基中、(P) はポリスチレン樹脂(例えば、1~10%ジビニルベンゼン共重合体等)を表わす。)等)を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。

一般式 (I-1) で示される化合物のうち、 R^{1-1} が置換基を有していてもよいC $1 \sim 1$ 8 の脂肪族炭化水素基であり、かつ R^{1-1} が N^{1} 原子と結合する場合 $-CH_2$ -を介して結合する化合物は、一般式(I-2)で示される化合物と、一般式(A-1)

$$R^{1-1A}$$
—CHO (A-1)

15 (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)
で示される化合物とを還元的アミノ化反応に付すことにより製造することができる。

この還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(例えば、ジクロロエタン、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、酢酸および

これらの混合物等)中、還元剤(例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等)の存在下、0~40℃の温度で行なわれる。

また、この還元的アミノ化反応は、R¹基中の窒素原子がNーオキシドを表 わす化合物においても行なうことができる。

また、一般式(I-1)で示される化合物は、一般式(I-2)で示される化合物と、一般式(A-2)

R^{1-1} —X (A-2)

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

- 10 で示される化合物とを反応に付すことによっても製造することができる。 この一般式 (A-2) で示される化合物との反応は公知であり、例えば、
 - 1) R¹⁻¹が脂肪族炭化水素基であれば、アルキル化反応、
 - 2) R¹⁻¹がカルボニルを含有する基であれば、アミド化反応、
- 3) R¹⁻¹がスルホニル基を含有する基であれば、スルホンアミド化反応 15 等に付すことにより、製造することができる。

また、上記以外にも、例えば、Richard C. Larock 著「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition」John Wiley & Sons Inc, 1999 に記載された方法によって、窒素原子とR¹⁻¹基の結合 形成反応を行なうことができる。

- 20 当業者には容易に理解できることではあるが、それぞれのR¹⁻¹基によって 反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造するこ とができる。
- 1)アルキル化反応は公知であり、例えば、アミンを有機溶媒(例えば、 ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、例えば、ジクロロメ25 タン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、例えば、ヘキサン、ヘプタ

ン、シクロヘキサン等の飽和炭化水素類、例えば、ジエチルエーテル、テト ラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えば、アセトン、メチルエ チルケトン等のケトン類、例えば、アセトニトリル等のニトリル類、例えば、 ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、例えば、N、Nージメチルホル ムアミド等の酸アミド類、例えば、酢酸エチル等のエステル類等が用いられ る。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種ま たはそれ以上の多種類を適当な割合、例えば、1:1~1:10の割合で混 合して用いてもよい。)中、塩基(例えば、水素化ナトリウム、水素化カリ ウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物、例えば、ブチル リチウム、secープチルリチウム、tertーブチルリチウム等のアルキルリチウム 10 類、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のアルカリ金 属のアルコキサイド、例えば、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ 金属等の無機塩基、例えば、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソ プロピルエチルアミン等のアルキルアミン類、例えば、N. N-ジメチルア ニリン、ピリジン、ルチジン、コリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン 15 等の芳香族アミン類、DBU(1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウン デセンー7) 等の有機塩基、例えば、リチウムジイソプロピルアミド、リチ ウムヘキサメチルジシルアジド、ポタシウムヘキサメチルジシルアジド、ソ ディウムヘキサメチルジシルアジド等の金属アミド等)、脱離基を有する化 合物を加え、-78~100℃で反応させることにより行われる。 20

- 2) アミド化反応は公知であり、例えば
- (1)酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3)縮合剤を用いる方法等が挙げられる。
- 25 これらの方法を具体的に説明すると、
 - ' (1)酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(例え

ば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、例えば、ジ エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えば、 ジメチルホルムアミド等の酸アミド類等が用いられる。これらの溶媒は単独 で用いることもできるし、また必要に応じて二種またはそれ以上の多種類を 5 適当な割合、例えば、1:1~1:10の割合で混合して用いてもよい。) 中または無溶媒で、酸ハライド化剤(例えば、オキザリルクロライド、チオ ニルクロライド、五塩化リン、三塩化リン等)と-20℃~環流温度で反応 させ、得られた酸ハライドを塩基(例えば、トリエチルアミン、トリブチル アミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類、例えば、N. 10 N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等の芳 香族アミン類等)の存在下、アミンと0~40℃で反応させることにより行 なわれる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒(例えば、ジエチルエーテ ル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等が用いられる。これらの溶媒は単独 で用いることもできるし、また必要に応じて二種またはそれ以上の多種類を 15 適当な割合、例えば、 $1:1\sim1:10$ の割合で混合して用いてもよい。) 中、アルカリ水溶液(例えば、重曹水または水酸化ナトリウム溶液等)を用 いて、アミンと0~40℃で反応させることにより行なうこともできる。

(2)混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えば、ジメチルホルムアミド等の酸アミド類が用いられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種またはそれ以上の多種類を適当な割合、例えば、1:1~1:10の割合で混合して用いてもよい。)中または無溶媒で、塩基(例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、酸ハライド(例えば、ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メ

シルクロライド等)、または酸誘導体(例えば、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等)と、 $0\sim40$ ℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒(例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えば、ジメチルホルムアミド等の酸アミド類等が用いられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種またはそれ以上の多種類を適当な割合、例えば、 $1:1\sim1:10$ の割合で混合して用いてもよい。)中、アミンと $0\sim40$ ℃で反応させることにより行なわれる。

- (3)縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(例えば、 10 クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、例えば、ジエチ ルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えば、ジ メチルホルムアミド等の酸アミド類等が用いられる。これらの溶媒は単独で 用いることもできるし、また必要に応じて二種またはそれ以上の多種類を適 当な割合、例えば、 $1:1\sim1:10$ の割合で混合して用いてもよい。)中、 または無溶媒で、塩基(例えば、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジ 15 イソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類、例えば、N、Nージメチ ルアニリン、ピリジン、4ー(ジメチルアミノ)ピリジン等の芳香族アミン 類等)の存在下または非存在下、縮合剤(例えば、1,3-ジシクロヘキシ ルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド(EDC)、1,1'-カルボニルジイミダゾー 20 ル (CDI)、2-クロロー1ーメチルピリジニウムヨウ素、1-プロピル ホスホン酸環状無水物 (1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA) 等) を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(HOBt)を用いるか用いな いで、アミンと0~40℃で反応させることにより行なわれる。
- 25 これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス(アルゴン、窒素等)雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

3) スルホンアミド化反応は公知であり、例えば、スルホン酸を有機溶媒 (例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、例え ば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類等 が用いられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応 じて二種またはそれ以上の多種類を適当な割合、例えば、1:1~1:10 の割合で混合して用いてもよい。) 中または無溶媒で、酸ハライド(例えば、 オキザリルクロライド、チオニルクロライド、五塩化リン、三塩化リン等) と−20℃〜還流温度で反応させ、得られたスルホニルハライドを塩基(例 えば、トリエチルアミン、トリプチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン 等のアルキルアミン類、例えば、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、4 一(ジメチルアミノ)ピリジン等の芳香族アミン類等)の存在下、有機溶媒 (例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、例え ば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類等 が用いられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応 じて二種またはそれ以上の多種類を適当な割合、例えば、1:1~1:10 の割合で混合して用いてもよい。)中、アミンと0~40℃で反応させるこ とにより行なわれる。

(B) 一般式 (I-1) で示される本発明化合物のうち、 R^{1-1} がアミノ保護基を表わし、かつ環Aが、

$$R^2$$
 R^3 R^4 O O O O O

20

5

10

15

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、すなわち一般式 (I-1-A1)

$$R^{1-1-A}-N$$

$$Q$$

$$R^{5}$$

$$R^{1-1-A}-N$$

$$Q$$

$$R^{5}$$

$$R^{1-1-A}-N$$

(式中、R $^{1-1-A}$ はアミノ保護基を表わし、他の全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、以下の反応工程式(II)に記載の方法によって製造する ことができる。

5

アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、 t ープトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基等が挙げられる。

アミノ基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離で 10 きる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene ら, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience, New York, 1999 に記載され たものが用いられる。

反応工程式(II)

反応工程式(II)中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。

Ugi反応は公知であり、例えば、有機溶媒(例えば、メタノール等)中、 0~80℃の温度で行なわれる。

* また、環化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(例えば、ジクロロエタ

ン、トルエン、酢酸エチルおよびこれらの混合物等)中、三級アミン(例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等)または酸(例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸等)を用いて、または用いないで60~120℃に加熱することにより行なわれる。

(C)一般式(I)で示される化合物のうち、環Aが

5

$$R^2$$
 R^3 R^4 R^5 R^5

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、すなわち一般式 (I-A1)、 (I-A2)

$$\mathbb{R}^{1} - \mathbb{N} \longrightarrow \mathbb{R}^{2} \qquad \mathbb{R}^{2} \qquad \mathbb{R}^{2} \qquad \mathbb{R}^{3} \qquad \mathbb{R}^{4} \qquad \mathbb{R}^{4} \qquad \mathbb{R}^{4} \qquad \mathbb{R}^{4} \qquad \mathbb{R}^{5} \qquad \mathbb{R}^{5} \qquad \mathbb{R}^{5}$$

10 (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、WO02/74770 号に記載の方法によって製造した化合物を 用いて、還元反応を行なうことによって製造することができる。

この還元反応は公知であり、例えば、有機溶媒(例えば、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、トルエン、テトラヒドロフランおよびこれらの混合 15 物等)中、酸(例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、三フッ化ホウ素エチルエ ーテル錯体等)の存在下または非存在下、還元剤(例えば、水素化ホウ素ナ トリウム、水素化リチウムアルミニウム、ボラン、ボランーテトラヒドロフ ラン錯体等)を用いて、-78~40℃の温度で行なわれる。

(D) 一般式 (I-1) で示される本発明化合物のうち、 R^{1-1} がアミノ保

護基を表わし、かつ環Aが、

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、すなわち一般式 (I-1-A2) $\sim (I-1-A5)$

$$R^{1-1-A}-N^{1}$$
 R^{5}
 $R^{1-1-A}-N^{1}$
 R^{5}
 $R^{1-1-A}-N^{1}$
 R^{2}
 $R^{1-1-A}-N^{1}$
 R^{2}
 $R^{1-1-A}-N^{1}$
 R^{2}
 $R^{1-1-A}-N^{1}$
 R^{2}
 $R^{1-1-A}-N^{1}$
 R^{2}
 R^{2}

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式(B-1)

5

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

10 で示される化合物を以下の反応工程式 (III) に例示したA環形成反応に付すか、および/または公知の方法を適宜改良した方法に付すことにより製造することができる。

反応工程式(III)

反応工程式 (III) 中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。

(E) 一般式 (I-1) で示される本発明化合物のうち、 R^{1-1} がアミノ保護基を表わし、かつ環Aが、

5

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、すなわち一般式 (I-1-A6)

$$R^{1-1-A}-N^{1}$$
 $N-S^{5}$
 $N-R^{5}$
(I-1-A6)

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (E-1)

$$R^{1-1-A} - N^{1}$$
 $HN - R^{5}$ (E-1)

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

5 で示される化合物を環化反応に付すことにより製造することができる。

この環化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(例えば、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン等)中または無溶媒で、塩基(例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下または非存在下、例えば、塩化スルフリル、フッ化スルフリル等を用いて、-20℃~還流温度で反応させることによって製造することができる。

(F) 一般式 (I-1) で示される本発明化合物のうち、 R^{1-1} がアミノ保 護基を表わし、かつ環Aが、

$$\begin{array}{cccc}
R^2 & O \\
N & N^2 - R^5
\end{array}$$

15

10

(式中、 N^2 は窒素原子を表わし、他の全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、すなわち一般式 (I-1-A7)

$$R^{1-1-A}-N^{1}$$
 R^{2}
 $N^{2}-R^{5}$
(I-1-A7)

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (F-1)

$$R^{1-1-A}-N^{1}$$

$$R^{2}$$

$$NH$$

$$NH_{2}$$

$$(F-1)$$

5 (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を、環化反応に付し、さらに一般式 (F-2)

$$R^5 - X^1$$
 (F-2)

(式中、X¹は、脱離基で例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、pートルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等)を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物との反応に付すか、一般式(F-3)

$$R^{1-1-A}-N^{1}$$
 $R^{1-1-A}-N^{5}$
 $R^{1-1-A}-N^{5}$

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) · で示される化合物を環化反応に付すことにより製造することができる。

この環化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(例えば、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン等)中または無溶媒で、塩基(例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、例えば、ホスゲン化合物(ホスゲン、トリホスゲン(ビス(トリクロロメチル)カーボネート)等)やイミダゾール化合物(例えば、CDI(カルボニルジイミダゾール)等)等を用いて、-20℃~還流温度で反応させることによって製造することができる。

∠ この一般式 (F-2) で示される化合物との反応は公知であり、例えば、10 前記 (A) に記載のアルキル化反応、アミド化反応、スルホンアミド化反応 と同様に行われる。

(G) 一般式 (I-1) で示される本発明化合物のうち、 R^{1-1} がアミノ保護基を表わし、かつ環Aが、

15 (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、すなわち一般式 (I-1-A8)

$$R^{1-1-A} - N^{1}$$
 R^{2}
 R^{3}
 R^{4}
 R^{5}
 R^{5}

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式(G-1)

(式中、 G^{1-1} はアミノ保護基(前記(B)に記載のアミノ保護基と同じ意味を表わす。)を表わし、 G^{1-2} はアルキル基を表わし、他の全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を、アミノ基の脱保護反応に付し、さらに環化反応に付すことにより製造することができる。

このアミノ基の脱保護反応は公知であり、例えば、

- (1) アルカリ加水分解による脱保護反応、
- 10 (2)酸性条件下での脱保護反応、

5

- (3)加水素分解による脱保護反応、
- (4) 金属錯体を用いる脱保護反応等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1)アルカリ加水分解による脱保護反応(例えば、トリフルオロアセチル
 15 基等)は、例えば、有機溶媒(例えば、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)中、アルカリ金属の水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物(例えば、水酸化バリウム、水酸化カルシウム等)または炭酸塩(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を20 用いて、0~40℃の温度で行なわれる。
 - (2)酸条件下での脱保護反応(例えば、tーブトキシカルボニル基等)は、
 ,
 例えば、有機溶媒(例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、

酢酸エチル、アニソール等)中、有機酸(例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等)、または無機酸(例えば、塩酸、硫酸等)もしくはこれらの混合物(例えば、臭化水素/酢酸等)中、0~100℃の温度で行なわれる。

- (3)加水素分解による脱保護反応(例えば、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基等)は、例えば、溶媒(例えば、エーテル系(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(例えば、メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(例えば、ベンゼン、トルエン等)、ケトン系(例えば、アセト10ン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(例えば、アセトニトリル等)、アミド系(例えば、ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等)中、触媒(例えば、パラジウムー炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0~20
 15 0℃の温度で行なわれる。
 - (4) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等)中、トラップ試薬(例えば、水素化トリプチルスズ、ジメドン等)および/または有機酸(酢酸等)の存在下、金属錯体(例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)錯体等)を用いて、0~40℃の温度で行なわれる。

当業者には容易に理解できることではあるが、 G^{1-1} 基と R^{1-1-A} 基のアミノ保護基を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

また、この環化反応は公知であり、例えば、加水分解後にアミド化反応を 25 行なうか、または単に加熱することによっても行なうことができる。

20

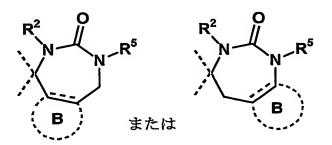
この加水分解は公知であり、例えば、有機溶媒(例えば、メタノール、テ

トラヒドロフラン、ジオキサン等)中、アルカリ金属の水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物(例えば、水酸化バリウム、水酸化カルシウム等)または炭酸塩(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0~40℃の温度で行なわれる。

また、このアミド化反応は公知であり、例えば、前記(A)に記載のアミド化反応と同様に行われる。

また、加熱による環化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、1,2ージメトキシエタン、ジメチルアセトアミド等)中、または無溶媒で、塩基(例えば、無機塩基(例えば、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等)、有機塩基(例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、Nーメチルモルホリン等)、アルコキシド(例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等)等)の存在下または非存在下、室温~還流温度(無溶媒の場合は室温~150℃)で反応させることにより行われる。

(H) 一般式 (I-1) で示される本発明化合物のうち、 R^{1-1} がアミノ保護基を表わし、かつ環Aが、



20

10

15

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、すなわち一般式(I-1-A9)、(I-1-A10)

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式(H-1)、一般式(H-2)

- 5 (式中、H¹⁻¹、H¹⁻²はアミノ保護基(前記(B)に記載のアミノ保護基と 同じ意味を表わす。)を表わし、他の全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を、前記(B)に記載の方法と同様のアミノ基の脱保護反 応に付し、さらに前記(F)に記載の方法と同様の環化反応に付すことによ り製造することができる。
- 10 また、一般式(I-1-A9)、(I-1-A10)で示される本発明化 合物のうち、環Aが、

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

 $\ddot{}$ で示される化合物、すなわち一般式(I-1-A9-1)、(I-1-A1

0 - 1)

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (H-3)、一般式 (H-4)

$$R^{1-1-A}-N^{1}$$
 R^{2} N N R^{5} $R^{1-1-A}-N^{1}$ R^{5} CH_{2} CH_{2} R^{2} CH_{2} R^{2} CH_{2} R^{2} $R^$

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を、環化反応 (メタセシス) に付すことによっても製造することができる。

この環化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(例えば、ジクロロメタン、 10 トルエンおよびこれらの混合物等)中、Grubbs か 触媒(例えば、ベン ジリデン [1,3ービス(メシチレン)-2-イミダブリジニリデン]トリ シクロヘキシルホスフィン ルテニウム(IV) ジクロリド等)の存在下、 室温~100℃で反応させることにより行われる。

(J)一般式(I-1)で示される本発明化合物のうち、 R^{1-1} がアミノ保護 15 基を表わし、かつ環Aが、

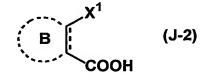
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、すなわち一般式(I-1-A11)

$$R^{1-1-A} - N^{1}$$
 (I-1-A11)

5 (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式(J-1)

$$R^{1-1-A}-N^1$$
 OH $N-R^2$ (J-1)

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (J-2)



10

(式中、X¹はハロゲン原子(例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等) 等を表わし、他の全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を前記(A)に記載の方法と同様のアミド化反応に付し、 」さらに環化反応に付すことにより製造することができる。

この環化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、N, Nージメチルホルムアミドおよびこれらの混合物等)中、塩基(例えば、リチウムジイソプロピルアミン(必要に応じてアミン(例えば、N, N, N', N", N"ーペンタメチルジエチレントリアミン、N, N, N', N'ーテトラメチルエチレンジアミン等)存在下で行なわれる。)、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等)存在下、-78~200 $\mathbb C$ で反応させることにより行なわれる。

(K) 一般式 (I-1) で示される本発明化合物のうち、 R^{1-1} がアミノ保護基を表わし、かつ環Aが、

$$R^2$$
 R^3
 R^4

10

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、すなわち一般式 (I-1-A12)、 (I-1-A13)

$$R^{1-1-A}-N$$
 R^2 R^3 R^4 R^5 $R^{1-1-A}-N$ R^3 R^5 (I-1-A12) または (I-1-A13)

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

15 で示される化合物は、一般式(K-1)

$$R^{1-1-A} - N^{1}$$
 R^{3}
 R^{4}
 R^{5}
 R^{5}
 R^{5}

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を環化反応に付し、さらに一般式 (K-2)

$$R^2 - X^1$$
 (K-2)

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

5 で示される化合物と反応に付すか、一般式(K-3)

$$R^{1-1-A}-N^1$$
 R^3
 R^4
 R^5
 R^5

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を環化反応に付すか、または一般式(K-4)

$$R^{1-1-A}-N$$
 R^{2}
 CH_{2}
 CH_{2}
 CH_{2}
 CH_{3}

10 (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を環化反応 (メタセシス) に付すことによって製造することができる。

一般式(K-1)、(K-3)で示される化合物の環化反応は公知であり、 例えば、前記(A)に記載の方法と同様のアミド化反応に付すことで行なわ 15 れる。

また、この一般式 (K-2) で示される化合物との反応は公知であり、例 えば、前記 (A) に記載のアルキル化反応、アミド化反応、スルホンアミド 化反応と同様に行なわれる。

一般式 (K-4) で示される化合物の環化反応は公知であり、例えば、前記 (H) に記載の方法と同様の環化反応に付すことで行なわれる。

一般式 (I-2) で示される本発明化合物は、前記した(B)、(D)、(E)、(F)、(G)、(H)、(J)および(K)の反応によって得られた化合物を前記のアミノ保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

反応工程式(II) および(III) において出発原料として用いる一般式(B-1)で示される化合物は、公知であるか、あるいは公知の方法によって容易に製造することができる。また、前記(E)~(H)、(J)および(K) において出発原料として用いる一般式(E-1)、(F-1)、(F-3)、(G-1)、(H-1)、(H-2)、(H-3)、(H-4)、(J-1)、(J-2)、(K-1)、(K-3)および(K-4)で示される化合物は、公知であるか、あるいは一般式(B-1)で示される化合物を原料として、公知の方法を組み合わせることで容易に製造することができる。

15 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常 圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用 いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラ ムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することがで きる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行な ってもよい。

本明細書中の各反応において、加熱を伴なう反応は、当業者にとって明らかなように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

[本発明化合物の薬理活性]

25 実施例記載以外の薬理試験として、例えば、以下に示す方法がある。以下 に示す方法により本発明化合物のケモカイン受容体拮抗作用を証明すること

ができる。

HIVがCD4陽性細胞上の受容体であるCXCR4、あるいはCCR5 に結合することを阻害する化合物のスクリーニングをするためには、HIV ウイルスを用いたアッセイ系で行なうことがより直接的な手法である。しか し、HIVウイルスを大量スクリーニングに使用することは、その取り扱い 5 の難しさから実用的ではない。一方、マクロファージ指向性(R5)HIV -1とRANTES、MIP-1α、MIP-1βが共にCCR5に結合す ることから、HIV側とRANTES、MIP-1α、MIP-1β側双方 のCCR5結合部位、並びにCCR5側のRANTES、MIP-1α、M IP-1BおよびHIV結合部位には、何らかの共通する特徴があるものと 10 予測し得る。したがって、既存の抗AIDS薬(逆転写阻害剤やプロテアー ゼ阻害)と異なる作用機序であるHIVウイルスの細胞への吸着を阻害する 化合物を発見するため、HIVの代わりにCCR5の内因性リガンドである RANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β を用いたアッセイ系が利用可能 15 である。

具体的には、RANTESとCCR5の結合を阻害する化合物をスクリーニングする系として、例えば、CCR5はG蛋白共役7回膜貫通型受容体であることから、RANTESがCCR5を介して誘導するカルシウム(Ca)イオンの、一過性上昇に対する効果を測定する系が実施可能である。T細胞指向性(X4)HIVと、SDF-1が共にCXCR4に結合することから、同様な考え方が可能である。

[毒性]

20

本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。

25 [医薬品への適用]

* ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、一般式 (I) で示される本発明化

合物は、CCR5拮抗作用を有するので、例えば、各種炎症、自己免疫疾患、 アレルギー疾患等の免疫疾患、またはHIV感染の予防および/または治療 に有用である。具体的には、例えば、喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢 性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等、移植臓器拒絶反応、免疫 抑制、乾癬、多発性硬化症、ヒト免疫不全ウィルス感染(後天性免疫不全症 候群等)、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギル ス症、アレルギー性好酸球性胃腸症、虚血再灌流傷害、急性呼吸窮迫症候群、 細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移、動脈硬化等の予防および/また は治療に有用である。

10 一般式(I)で示される本発明化合物、その塩、そのNーオキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを前記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

一般式 (I) で示される本発明化合物、その塩、そのN-オキシド体、そ 15 の四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグは、安全 で低毒性であるので、例えば、ヒトや哺乳動物(例えば、ラット、マウス、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サル等)に対して投与すること ができる。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異20 なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与(好ましくは、静脈内投与)されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

25 もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、 前記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場

合もある。

本発明化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、 その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤、および非経口投与のための注射剤、外用剤、 坐剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質は そのままか、または賦形剤(ラクトース、マンニトール、グルコース、微結 晶セルロース、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸等)等と混合され、常 15 法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

20 経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤25 等を含有していてもよい。

* 非経口投与のための注射剤としては、すべての注射剤を含み、点滴剤をも

包含する。例えば、筋肉への注射剤、皮下への注射剤、皮内への注射剤、動脈内への注射剤、静脈内への注射剤、腹腔内への注射剤、脊髄腔への注射剤、静脈内への点滴剤等を含む。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶 剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつ またはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。 溶剤として、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリ コール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およ びそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補 10 助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80(登録商標)等)、 懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これ らは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌 の固形剤、例えば、凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の 注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

15 非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および膣内投与のためのペッサリー等が含まれる。

スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば、米国特許第2,868,691 号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

20

本発明の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのNーオキシド体、 その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグは、他 25 の薬剤、例えば、HIV感染の予防および/または治療剤(特に、AIDS の予防および/または治療剤)と組み合わせて用いてもよい。この場合、こ

れらの薬物は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容されうる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、溶解補助剤、希釈剤等と混合して製剤化し、 HIV感染の予防および/または治療のための医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができる。

- 5 本発明の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのNーオキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグは、他のHIV感染の予防および/または治療剤(特に、AIDSの予防および/または治療剤)に対して耐性を獲得したHIV-1に対して感染阻害作用を有する。従って、他のHIV感染の予防および/または治療剤が効果を示さなくなったHIV感染者に対しても用いることができる。この場合、本発明化合物を単剤で用いても良いが、感染しているHIV-1株が耐性を獲得したHIV感染の予防および/または治療剤またはそれ以外の薬剤と併用して用いても良い。
- 一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級 15 アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグは、
 - 1) その化合物の予防および/または治療効果の補完および/または増強、
 - 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および/または
 - 3) その化合物の副作用の低減
- 20 のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

また、併用する他の薬剤の、(1)予防および/または治療効果の補完および/または増強、(2)動態・吸収改善、投与量の低減、および/または(3)副作用の低減のために本発明化合物を組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

25 一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級 アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグと他の薬剤の併

用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式(I)で示される化合物、その塩、そのNーオキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式(I)で示される化合物、その塩、そのNーオキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なっていてもよい。

10 上記併用剤により、予防および/または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式(I)で示される化合物の予防および/または治療効果を補 完および/または増強する疾患であればよい。

本発明は一般式(I)で示される化合物、その塩、そのNーオキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグとHIV感染を阻害しない薬物を組み合わせて、単剤よりもHIV感染の予防および/または治療効果を増強するものを含む。

15

本発明の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのNーオキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグと組み合わせて用いられる他のHIV感染の予防および/または治療薬の例として は、逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬、ケモカイン拮抗薬(例えば、CCR2拮抗薬、CCR3拮抗薬、インテグラーゼ阻害薬、CCR4拮抗薬、CCR5拮抗薬、CXCR4拮抗薬等)、フュージョン阻害薬、HIV-1の表面抗原に対する抗体、HIV-1のワクチン等が挙げられる。

インテグラーゼ阻害薬として、具体的には、S-1360、1838、V

25 -165、L-708906アナログ、NSC-618929、equis

*etin、temacrazine、PL-2500、L-870810等

が挙げられる。

15

逆転写酵素阻害薬として、具体的には、(1)核酸系逆転写酵素阻害薬のジドプジン(商品名:レトロビル)、ジダノシン(商品名:ヴァイデックス)、ザルシタビン(商品名:ハイビッド)、スタブジン(商品名:ゼリット)、5 ラミブジン(商品名:エピビル)、アバカビル(商品名:ザイアジェン)、アデフォビル、アデフォビル ジピボキシル、エントリシタビン(商品名:コビラシル)、PMPA(商品名:テノフォヴィル)等、(2)非核酸系逆転写酵素阻害薬のネビラピン(商品名:ビラミューン)、デラビルジン(商品名:レスクリプター)、エファビレンツ(商品名:サスティバ、ストックリン)、カプラヴィリン(AG1549)等が挙げられる。

プロテアーゼ阻害薬として、具体的には、インジナビル (商品名:クリキシバン)、リトナビル (商品名:ノービア)、ネルフィナビル (商品名:ビラセプト)、サキナビル (商品名:インビラーゼ、フォートベース)、アンプリナビル (商品名:エジネラーゼ)、ロピナビル (商品名:カレトラ)、ティプラナビル等が挙げられる。

ケモカイン拮抗薬としては、ケモカインレセプターの内因性のリガンド、 またはその誘導体および非ペプチド性低分子化合物、またはケモカインレセ プターに対する抗体が含まれる。

ケモカインレセプターの内因性のリガンドとしては、具体的には、MIP -1α 、MIP -1β 、RANTES、SDF -1α 、SDF -1β 、MC -1、MCP-2、MCP-4、エオタキシン(Eotaxin)、MDC等が挙 げられる。

内因性リガンドの誘導体としては、具体的には、AOP-RANTES、 Me $t-SDF-1\alpha$ 、Me $t-SDF-1\beta$ 等が挙げられる。

25 ケモカインレセプターの抗体としては、具体的には、Pro-140等が **挙げられる。

CCR 2 拮抗薬としては、具体的には、WO99/07351 号、WO99/40913 号、WO00/46195 号、WO00/46196 号、WO00/46197 号、WO00/46198 号、WO00/46199 号、WO00/69432 号、WO00/69815 号または Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803(2000)に記載された化合物等が挙げられる。

5 CCR 3拮抗薬としては、具体的には、DE19837386 号、WO99/55324 号、WO99/55330 号、WO00/04003 号、WO00/27800 号、WO00/27835 号、WO00/27843 号、WO00/29377 号、WO00/31032 号、WO00/31033 号、WO00/34278 号、WO00/35449 号、WO00/35451 号、WO00/35452 号、WO00/35453 号、WO00/35454 号、WO00/35876 号、WO00/35877 号、WO00/41685 号、WO00/51607 号、WO00/51608 号、WO00/51609 号、WO00/51610 号、WO00/53172 号、WO00/53600 号、WO00/58305 号、WO00/59497 号、WO00/59498 号、WO00/59502 号、WO00/59503 号、WO00/62814 号、WO00/73327 号または WO01/09088 号に記載された化合物等が挙げられる。

CCR 5 拮抗薬としては、具体的には、WO99/17773 号、WO99/32100 号、WO00/06085 号、WO00/06146 号、WO00/10965 号、WO00/06153 号、WO00/21916 号、WO00/37455 号、EP1013276 号、WO00/38680 号、WO00/39125 号、WO00/40239 号、WO00/42045 号、WO00/53175 号、WO00/42852 号、WO00/66551 号、WO00/66558 号、WO00/66559 号、WO00/66141 号、WO00/68203 号、JP2000309598 号、WO00/51607 号、WO00/51608 号、WO00/51609 号、WO00/51610 号、WO00/56729 号、WO00/59497 号、WO00/59498 号、WO00/59502 号、WO00/59503 号、WO00/76933 号、WO98/25605 号、WO99/04794 号、WO99/38514 号またはBioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803(2000)に記載された化合物等が挙げられる。

CXCR 4 拮抗薬としては、具体的には、AMD-3100、T-22、KRH-1120 または WO00/66112 号に記載された化合物等が挙げられる。

25 フュージョン阻害薬としては、具体的には、T-20 (pentafuside)、T-1249等が挙げられる。

以上の併用薬剤は例であって、本発明はこれらに限定されるものではない。 代表的な逆転写酵素阻害薬およびプロテアーゼ阻害薬の通常の臨床投与量 は、例えば、以下に示すとおりであるが、本発明はこれらに限定されるもの ではない。

5 ジドブジン:100mgカプセル、1回200mg、1日3回;300mg錠剤、1回300mg、1日2回;

ジダノシン: 25~200mg 錠剤、1回125~200mg、1日2回;

ザルシタビン:0.375mg~0.75mg錠剤、1回0.75mg、1日3回;

スタブジン:15~40mgカプセル、1回30~40mg、1日2回;

10 ラミブジン:150mg錠剤、1回150mg、1日2回;

アバカビル:300mg錠剤、1回300mg、1日2回;

ネビラピン: 200mg錠剤、1回200mg、14日間1日1回、その後1日2回;

デラビルジン:100mg錠剤、1回400mg、1日3回;

エファビレンツ:50~200mgカプセル、1回600mg、1日1回;

15 インジナビル: 200~400 カプセル、1回800mg、1日3回;

リトナビル:100mgカプセル、1回600mg、1日2回;

ネルフィナビル: 250mg錠剤、1回750mg、1日3回;

サキナビル: 200mgカプセル、1回1,200mg、1日3回;

アンプレナビル:50~150mg錠剤、1回1,200mg、1日2回。

20 [発明の効果]

25

一般式(I)で示される本発明化合物、その塩、そのNーオキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグは、CCR5またはCCR2の拮抗作用を有し、また、安全で低毒性であるので、例えば、各種炎症、自己免疫疾患、アレルギー疾患等の免疫疾患またはHIV感染の予防および/または治療に有用である。具体的には、例えば、喘息、督炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸

炎等、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症、ヒト免疫不全ウィルス感染(後天性免疫不全症候群等)、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症、虚血再灌流傷害、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移、動脈硬化等の予防および/または治療に有用である。

発明を実施するための最良の形態

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

10 クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ 内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わ す。

NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

15 尚、NMRの結果については、構造的な特徴を示す値を選択して示す場合 がある。

HPLCの測定条件は、特に記載がない限り、以下の条件で測定を行なった。

使用したカラム:Xterra(登録商標) MS C₁₈ 5 μ m、4.6×50 mm I.D.

20 使用した流速: 3 m L / m i n

使用した溶媒

A液:0.1%トリフルオロ酢酸水溶液

B液:0.1%トリフルオロ酢酸-アセトニトリル溶液

測定開始後 0.5 分間はA液とB液の混合比を95/5に固定した。その後 2.5 分間でA液とB液の混合比を0/100に直線的に変えた。その後 0.5 分間A液とB液の混合比を0/100に固定した。その後 0.01 分間でA液とB

液の混合比を95/5に直線的に変えた。

参考例1:

N-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリドン

4ーピペリドン塩酸塩・一水和物(15.3g)を2N水酸化ナトリウム水溶液(100mL)に溶解し、0℃で塩化ベンジルオキシカルボニル(20.4g)を加え、1時間撹拌した。反応混合物を2N塩酸で中和し、水層を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物(23.3 g)を得た。

TLC:Rf 0.29 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl₃) : δ 2.46(t, J = 6.3 Hz, 4H), 5.18(s, 2H).

参考例2:

15 Nーベンジルオキシカルボニルー4ーシアノー4ー (1ーブチルアミノ) ピペリジン・塩酸塩

参考例1で製造した化合物(5.0g)とブチルアミン・塩酸塩(2.34g)の50%メタノール水溶液(10mL)を0℃で15分間撹拌し、シアン化カリウム(1.40g)水(4mL)溶液を加えた。反応混合物を室温で24時間撹20 拌し、ジエチルエーテル(20mL)および水(15mL)を加え、分液した。水層をジエチルエーテルで3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣に4N−塩化水素・酢酸エチル溶液を加えて濃縮し、ジエチルエーテルで洗浄することにより、以下の物性値を有する標題化合物(6.07g)を得た。

25 TLC:Rf 0.71 (nーヘキサン:酢酸エチル=1:1); NMR (CD₃OD): δ 1.01(t, J=7.4 Hz, 3H), 5.14(s, 2H)。

参考例3:

1 ーブチルー 8 ーベンジルオキシカルボニルー 1, 3, 8 ートリアザスピロ 「4. 5] デカンー 2, 4 ージオン

参考例2で製造した化合物(2.0g)の酢酸(5mL)溶液に、シアン酸カリウム(922mg)水(2mL)溶液を室温で加え、50℃で1時間撹拌し、氷冷水(10mL)に加えた。水層を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣に3N塩酸(5mL)を加え、50℃で20分間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=1:0→20:1)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(1.6g)を得た。

TLC: Rf 0.42 (クロロホルム: メタノール=10:1);

15 Mass: FAB (Pos.) m/z $360(M+H)^+$, 316, 254, 224, 91; NMR (CDCl₃): δ 3.79(t, J = 6.2 Hz, 2H), 5.15(s, 2H).

参考例4:

25

1 ープチルー 3 ーイソプチルー 8 ーベンジルオキシカルボニルー 1, 3, 8 20 ートリアザスピロ [4.5] デカンー 2, 4 ージオン

参考例 3 で製造した化合物(6 0 0 m g)のN,Nージメチルホルムアミド(4 m L)溶液に、炭酸カリウム(5 3 1 m g)および1-プロモー2-メチルプロパン(6 8 6 m g)を加え、室温で15時間撹拌した。反応混合物を2 Nクエン酸水溶液で中和し、水層を酢酸エチル:n-ヘキサン=4:1の混合溶媒で抽出した。合わせた有機層を、水および飽和食塩水で順次洗

TLC:Rf 0.62(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

Mass: APCI (Pos.) m/z $416(M+H)^+$, 372, 282;

5 NMR (CDCl₃) : δ 0.89(d, J = 6.9 Hz, 6H), 3.14(t, J = 7.5 Hz, 2H).

実施例1:

1-ブチル-3-イソブチル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2. 4-ジオン

10 参考例4で製造した化合物(650mg)のメタノール(3mL)溶液をアルゴン置換し、10%パラジウム・炭素(65mg)を加えた。反応混合物を水素置換し、室温で2時間撹拌後、ろ過し、濃縮することにより、以下の物性値を有する本発明化合物(429mg)を得た。

TLC:Rf 0.71 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:

15 20:1);

Mass: APCI (Pos.) m/z 282(M+H)⁺;

NMR (CDCl₃): δ 0.88(d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.94(t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.34(dq, J = 7.5, 7.2 Hz, 2H), 1.62(m, 4H), 1.91(m, 2H), 2.07(sept., J = 7.2 Hz, 1H), 3.06(m, 2H), 3.22(t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.29(d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.42(m, 2H).

20

実施例2:

1-プチル-3-イソプチル-8-(4-フェノキシベンジル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン・塩酸塩

実施例1で製造した化合物(28.1mg)の1%酢酸・N, Nージメチルホル 25 ムアミド(0.5mL)溶液に、4ーフェノキシベンズアルデヒド(21.8mg) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(25.4mg)を順次加え、室温

で8時間撹拌し、10%酢酸・メタノール溶液(2mL)を加えた。反応混合物を、予めメタノール(2mL×2回)、水(2mL×2回)、メタノール(2mL×2回)で順次洗浄したスルホン酸樹脂(Bondesil SCX 40μm、Valian 社製、製品番号 1221-3029、0.6mmo1/g)(1.2g)に加えた。樹脂をメタノール(2mL×3回)で洗浄し、反応混合物を10%トリエチルアミン・メタノール溶液(2mL×3回)で溶出し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:1→25:1)で精製し、4N塩化水素・酢酸エチル溶液に溶解後、濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物(16mg)を得た。

TLC:Rf 0.77 (クロロホルム:メタノール=10:1);
NMR (CD₃OD):δ 7.52(m, 2H), 7.39(m, 2H), 7.15(m, 1H), 7.04(m, 4H), 4.37(s, 2H), 3.70(dt, J=3.0, 12.6Hz, 2H), 3.41(m, 2H), 3.25(m, 2H), 2.40(dt, J=5.1, 13.5Hz, 2H), 2.03(m, 4H), 1.62(m, 2H), 1.35(m, 3H), 0.96(t, J=7.2Hz, 3H), 0.88(d, J=6.9Hz, 6H)。

15

実施例2(1)~2(3):

4-フェノキシベンズアルデヒドの代わりに相当するアルデヒド誘導体を 用いて、実施例2と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を 得た。

20

実施例2(1):

1-ブチル-8- [(3, 5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] -3-イソブチル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン・塩酸塩

25 TLC: Rf 0.57 (クロロホルム:メタノール=10:1);
NMR (CD₃OD): δ 7.58-7.44(m, 5H), 2.39(s, 3H)。

実施例2(2):

1-プチル-8- (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンプジオキシン-6-イルメチル) -3-イソプチル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカ

5 ンー2, 4-ジオン・塩酸塩

TLC:Rf 0.49 (クロロホルム:メタノール=20:1);

NMR (CD₃OD) : δ 4.27(s, 2H), 4.26(s, 4H).

実施例2(3):

10 1ープチルー3ーイソプチルー8ー [(2ーフェニルー1Hーイミダゾールー5ーイル)メチル]ー1,3,8ートリアザスピロ [4.5] デカンー2,4ージオン・二塩酸塩

TLC: Rf 0.16 (クロロホルム:メタノール=20:1);

NMR (CD₃OD) : δ 8.00(m, 3H) 4.62(s, 2H).

15

実施例3:

1-プチル-3-(シクロヘキシルメチル)-8-(4-フェノキシベンジル)-1,3,8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2,4-ジオン・塩酸塩

20 1 ーブロモー 2 ーメチルプロパンの代わりに相当するブロモメチルシクロ ヘキサンを用いて、参考例 4 → 実施例 1 → 実施例 2 と同様の操作をし、以下 の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.69 (クロロホルム: メタノール=20:1);

NMR (CD₃OD) : δ 7.54(m, 2H), 7.39(m, 2H), 7.18(m, 1H), 7.05(m, 4H), 4.37(s,

25 2H), 3.69(m, 2H), 3.51(m, 2H), 3.25(m, 4H), 2.39(dt, J = 3.9, 14.4Hz, 2H), 1.98(m, 2H), 1.74-1.58(m, 8H), 1.33(m, 2H), 1.21(m, 3H), 0.96(m, 5H).

実施例3(1):

1-プチルー3-(シクロヘキシルメチル)-8- [(3, 5-ジメチルー 1-フェニル-1 H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1, 3, 8-トリ

5 アザスピロ [4.5] デカンー2,4ージオン・塩酸塩

4-フェノキシベンズアルデヒドの代わりに3,5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドを用いて、実施例3と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.56 (0.56);

10 NMR (CD₃OD) : δ 2.42(s, 3H), 2.01(m, 2H).

実施例4:

1,3,8-トリベンジル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5] デカン-2.4-ジオン・塩酸塩

- 15 ブチルアミン・塩酸塩の代わりにベンジルアミン・塩酸塩、1ーブロモー 2ーメチルプロパンの代わりにプロモメチルベンゼン、4ーフェノキシベン ズアルデヒドの代わりにベンズアルデヒドを用いて、参考例2→参考例3→ 参考例4→実施例1→実施例2と同様の操作をし、以下の物性値を有する本 発明化合物を得た。
- 20 TLC: Rf 0.63 (クロロホルム:メタノール=20:1);
 NMR (CD₃OD): δ 7.48(m, 5H), 4.71(s, 2H)。

実施例4(1)~4(5):

ベンジルアミン・塩酸塩もしくはその代わりに 1 ーフェニルー 2 ーアミノ 25 エタン・塩酸塩、プロモメチルベンゼンもしくはその代わりに相当するハロ ゲン化物、ベンズアルデヒドの代わりに相当するアルデヒド誘導体を用いて、

実施例4と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例4(1):

1. 3 - ジベンジル - 8 - [3 - (メチルチオ) プロピル] - 1, 3, 8 -

5 トリアザスピロ「4.5]デカン-2,4-ジオン・塩酸塩

TLC: Rf 0.19 (クロロホルム: メタノール=20:1);

NMR (CD₃OD) : δ 2.57(t, J = 7.2Hz, 2H), 2.10(s, 3H).

実施例4(2):

3-ベンジル-8- $\{4-[3-(ジメチルアミノ) プロポキシ]$ ベンジル $\}$ -1-(2-フェニルエチル) -1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5] デカン-2, 4-ジオン・二塩酸塩

TLC:Rf 0.55(クロロホルム:メタノール:トリエチルアミン=9:1: 0.5);

15 NMR (CD₃OD) : δ 4.14(t, J = 5.7Hz, 2H), 2.94(s, 6H).

実施例4(3):

3-(シクロヘキシルメチル)-1-(2-フェニルエチル)-8-(2,

4, 6ートリメトキシベンジル) -1, 3, 8ートリアザスピロ[4.5]

20 デカンー2, 4-ジオン・塩酸塩

TLC:Rf 0.38 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (CD₃OD) : δ 6.31(s, 2H), 3.89(s, 6H).

実施例4(4):

25 3 -(シクロプチルメチル) -1 -(2 -フェニルエチル) -8 -(2,4,6 -トリメトキシベンジル) -1, 3, 8 -トリアザスピロ [4.5] デカ

ンー2、4-ジオン・塩酸塩

TLC: Rf 0.57 (0.57) (0.57) (0.57) (0.57) (0.57) (0.57) (0.57)

NMR (CD₃OD) : δ 3.89(s, 6H), 2.98(t, J = 7.2Hz, 2H).

5 実施例4(5):

TLC:Rf 0.54 (クロロホルム:メタノール=10:1);

10 NMR (CD₃OD) : δ 3.89(s, 6H), 0.91(d, J = 6.6Hz, 6H).

実施例5:

1ーブチルー1, 3, 8ートリアザスピロ [4.5] デカンー2, 4ージオン

15 参考例4で製造した化合物の代わりに、参考例3で製造した化合物を用いて、実施例1と同様の操作を行ない、以下の物性値を有する本発明化合物を 得た。

·TLC:Rf 0.52 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80: 20:1);

20 NMR (CD₃OD): δ 0.94(t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.23-1.48(m, 4H), 1.65-2.01(m, 4H), 3.13(m, 2H), 3.45(m, 2H), 4.10(m, 2H), 8.06(m, 1H)_o

実施例6:

1ープチルー8ー(4ーフェノキシベンジル)-1,3,8ートリアザスピ

25 ロ [4.5] デカンー2, 4ージオン・塩酸塩

・実施例1で製造した化合物の代わりに、実施例5で製造した化合物を用い

て、実施例2と同様の操作を行ない、以下の物性値を有する本発明化合物を 得た。

TLC:Rf 0.59 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (CD₃OD) : δ 7.56-7.37(m, 4H), 7.18(m, 1H), 7.04(m, 4H), 4.38(s, 2H),

3.70(m, 1H), 3.34(m, 1H), 3.21(m, 4H), 2.37(dt, J = 4.5, 13.8Hz, 2H), 2.08(d, J = 15.0Hz, 2H), 1.60(m, 2H), 1.35(m, 2H), 0.95(t, J = 7.5Hz, 3H).

実施例6(1):

1-ブチル-8- [(3,5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール -4-イル) メチル] -1,3,8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2,4-ジオン・塩酸塩

4ーフェノキシベンズアルデヒドの代わりに、3,5ージメチルー1ーフェニルー1Hーピラゾールー4ーカルボアルデヒドを用いて、実施例6と同様の操作を行ない、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

15 TLC: Rf 0.58 (クロロホルム:メタノール=10:1);
NMR (CD₃OD): δ 4.38(s, 2H), 2.45(s, 3H)。

実施例7:

25

ベンジル4-[3-(4-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}ブ
20 チル)-1-ブチル-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカ-8-イル]プチルカーバメート・塩酸塩

実施例 5 で製造した化合物($150 \,\mathrm{mg}$)のアセトン($3 \,\mathrm{mL}$)溶液に、 炭酸カリウム($142 \,\mathrm{mg}$)、4-ベンジルオキシカルボニルアミノブタノールメタンスルホネート($595 \,\mathrm{mg}$)を順次加え、 $60 \,\mathrm{CC} \,5$ 時間撹拌した。反応混合物を冷却し、水($5 \,\mathrm{mL}$)およびジクロロメタン($5 \,\mathrm{mL}$)を加え、分液した。水層をジクロロメタン($3 \,\mathrm{mL}$)で抽出した。合わせた有機

層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=1:0 \rightarrow 10:1)で精製し、4N塩化水素・酢酸エチル溶液(5mL)に溶解後、濃縮することにより以下の物性値を有する本発明化合物(22mg)を得た。

TLC:Rf 0.53 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (CD₃OD) : δ 7.33(m, 10H), 5.07(s, 2H), 5.05(s, 2H), 3.68-3.48(m, 6H), 3.29-3.10(m, 8H), 2.38(dt, J = 4.5, 14.1Hz, 2H), 2.00(m, 2H), 1.78(m, 2H), 1.63-1.25(m, 10H), 0.96(t, J = 7.2Hz, 3H)_o

10

実施例8:

1ープチルー3ーイソブチルー8ー(6ーフェニルへキシル)ー1,3,8ートリアザスピロ[4.5]デカンー2,4ージオン・塩酸塩

実施例1で製造した化合物(28mg)とN, Nージイソプロピルエチル アミン(155mg)のアセトニトリル(3mL)溶液に、ベンゼンスルホニルクロライド樹脂(アルゴノート社製、製品名 PS-TsCl、製品番号 800276、1.22mmo1/g、0.20mmo1)(164mg)と6-フェニルヘキサノール(345mg)から製造したスルホニル樹脂(175mg)を加え、70℃で18時間反応させ、ろ過した。樹脂をアセトニトリル(3mL×3回)で 3た浄し、ろ液と洗浄液を合わせて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=25:1)で精製し、4N塩化水素・酢酸エチル溶液を加え、濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物(28mg)を得た。

TLC:Rf 0.51 (クロロホルム:メタノール=10:1);

25 NMR (CD₃OD) : δ 7.17(m, 5H), 3.61(m, 4H), 3.25(m, 4H), 3.16(m, 2H), 2.62(t, $\vec{J} = 7.2$ Hz, 2H), 2.44(m, 2H), 2.02(m, 3H), 1.77(m, 2H), 1.66(m, 4H), 1.39(m, 6H),

0.97(t, J = 7.5Hz, 3H), 0.88(d, J = 6.9Hz, 6H)

参考例5:

1-ブチル-8-(t-ブトキシカルボニル)-1,3,8-トリアザスピロ-[4.5] デカン-2,4-ジオン

実施例 5で製造した化合物(326mg)の水(3mL)溶液に、炭酸ナトリウム(154mg)およびt-プチルジカーボネート(<math>348mg)を順次加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を1 N塩酸で中和し、水層を酢酸エチル(3 回)で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル= $5:1\rightarrow 1:2$)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(419mg)を得た。

TLC:Rf 0.32 (nーヘキサン:酢酸エチル=1:1); NMR (CDCl₃): δ 0.94(t, J=7.4 Hz, 3H), 1.48(s, 9H)。

15

10

参考例6:

1ープチルー3ー(4ーベンジルオキシカルボニルアミノプチル)-8-(tープトキシカルボニル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカンー2,4-ジオン

20 実施例5で製造した化合物の代わりに、参考例5で製造した化合物を用いて、実施例7と同様の操作を行ない、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC:Rf 0.45 (nーヘキサン:酢酸エチル=1:1); NMR (CDCl₃): δ 1.48(s, 9H), 5.10(s, 2H)。

25

"実施例9:

ベンジル3-[1-プチル-2, 4-ジオキソ-8-(2-フェニルエチル) -1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5] デカー3-イル] プロピルカーバメート・塩酸塩

参考例6で製造した化合物を、25%トリフルオロ酢酸・ジクロロメタン溶液に溶解し、室温で30分撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を実施例1で製造した化合物の代わりとして、実施例8と同様の操作を行ない、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.39 (クロロホルム:メタノール=20:1);

NMR (CD₃OD) : δ 7.34(m, 10H), 5.06(s, 2H), 3.69(m, 4H), 3.54(t, J = 6.6Hz, 2H), 3.38(m, 2H), 3.26(m, 2H), 3.11(m, 2H), 2.40(dt, J = 4.8, 12.6Hz, 2H), 2.10(m, 2H), 1.81(t, J = 6.6Hz, 2H), 1.64(m, 2H), 1.39(m, 4H), 0.97(t, J = 7.5Hz, 3H).

実施例10:

メチル [(2S) -9 -ベンジル-2 -イソブチル-3, 5 -ジオキソ-1,

4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカー4ーイル]アセテートアルゴン雰囲気下、Nーベンジルー4ーピペリドン(189mg)のメタノール(11mL)溶液に(2S)-2-アミノー4ーメチルペンタン酸(157mg)、メチルイソシアノアセテート(0.11mL)およびトリエチルアミン(0.14mL)を加え、室温で一昼夜撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=50:1→30:1)で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(195mg)を得た。

TLC:Rf 0.38 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.35-7.20(m, 5H), 4.52(d, J = 16.5Hz, 1H), 4.46(d, J = 16.5Hz, 1H), 3.72(s, 3H), 3.64(m, 1H), 3.54(s, 2H), 2.60-2.40(m, 5H), 2.05-1.85(m, 4H), 1.55-1.45(m, 2H), 1.14(d, J = 10.8Hz, 1H), 0.99(d, J = 6.3Hz, 3H), 0.95(d, J = 6.3Hz, 2H), 1.55-1.45(m, 2H), 1.14(d, J = 10.8Hz, 1H), 0.99(d, J = 6.3Hz, 3H), 0.95(d, J = 6.3Hz, 2H), 1.55-1.45(m, 2H), 1.14(d, J = 10.8Hz, 1H), 0.99(d, J = 6.3Hz, 3H), 0.95(d, J = 6.3Hz, 2H), 1.55-1.45(m, 2H), 1.14(d, J = 10.8Hz, 1H), 0.99(d, J = 6.3Hz, 3H), 0.95(d, J = 6.3Hz, 2H), 1.55-1.45(m, 2H), 1.14(d, J = 10.8Hz, 1H), 0.99(d, J = 6.3Hz, 3H), 0.95(d, J = 6.3Hz, 2H), 1.55-1.45(m, 2H), 1.14(d, J = 10.8Hz, 1H), 0.99(d, J = 6.3Hz, 3H), 0.95(d, J = 6.3Hz, 2H), 1.55-1.45(m, 2H), 1.14(d, J = 10.8Hz, 1H), 0.99(d, J = 6.3Hz, 3H), 0.95(d, J = 6.3Hz, 2H), 1.55-1.45(m, 2H), 1.14(d, J = 10.8Hz, 1H), 1.14(d, J = 10.8Hz, 1H),

3H)。

実施例10(1)~10(4):

Nーベンジルー4ーピペリドンもしくはその代わりに相当するピペリドン 誘導体、(2S)-2ーアミノー4ーメチルペンタン酸もしくはその代わり に相当するアミノ酸誘導体、メチルイソシアノアセテートもしくはその代わ りに相当するイソニトリル誘導体を用いて、実施例10と同様の操作を行な い、以下に示す本発明化合物を得た。

10 実施例10(1):

(2S) -9-ベンジル-4-ブチル-2-イソブチル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5] ウンデカン-3, 5-ジオン

TLC:Rf 0.72 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (d_6 -DMSO) : δ 3.58(m, 1H), 1.00-0.75(m, 9H).

15

実施例10(2):

(2S) -4, 9-ジベンジル-2-イソブチル-1, 4, 9-トリアザス ピロ [5.5] ウンデカン-3, 5-ジオン

TLC:Rf 0.86 (クロロホルム:メタノール=10:1);

20 NMR (CDCl₃): δ 4.95(d, J = 14.1Hz, 1H), 4.87(d, J = 14.1Hz, 1H), 3.58(m, 1H).

実施例10(3):

(2S) - 4, 9 - ジベンジル - 2 - (シクロヘキシルメチル) - 1, 4, 9 -トリアザスピロ [5.5] ウンデカン - 3, 5 - ジオン

25 TLC: Rf 0.7 (クロロホルム: メタノール=10:1); NMR (CDCl₃): δ 4.95(d, J=13.8Hz, 1H), 4.87(d, J=13.8Hz, 1H), 3.62(m, 1H)。

実施例10(4):

N- [4-(4-{[(2S)-4-プチル-2-(シクロヘキシルメチル)-3,5-ジオキソー1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカー9-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩 TLC:Rf 0.61(クロロホルム:メタノール=9:1); NMR (CD₃OD): δ 4.35(s, 2H), 0.91(t, J=8.4Hz, 3H)。

実施例11:

5

25

10 (3S) -1-ブチル-3-(シクロヘキシルメチル) -9-(4-フェノキシベンジル) -1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン・二塩酸塩

(3 S) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチルー9-(4-フェニルオキシフェニルメチル) -1, 4,9-トリアザスピロ15 [5.5]ウンデカン(WO01/40227号実施例40(90)に記載の化合物)(216mg)のジオキサン(10mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(77mg)を加え、氷冷下、酢酸(0.12mL)を加え、室温で撹拌した。反応混合物を7時間還流し、放冷後、水に注いだ。反応混合物をジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィーで精製し、4N塩化水素・酢酸エチル溶液を用いて塩酸塩とし、以下の物性値を有する本発明化合物(86mg)を得た。

TLC:Rf 0.37 (クロロホルム:メタノール=19:1);

NMR (CD₃OD): δ 7.57(dt, J = 8.7, 2.1Hz, 2H), 7.39(ddt, J = 8.7, 7.5, 2.1Hz, 2H), 7.18(tt, J = 7.5, 1.2Hz, 1H), 7.05(dt, J = 8.7, 2.1Hz, 2H), 7.03(dq, J = 8.7, 1.2Hz, 2H), 4.37(s, 2H), 4.15(d, J = 13.8Hz, 1H), 4.08(dd, J = 8.7, 5.1Hz, 1H), 3.55(d, J = 13.8Hz, 1H), 3.56-3.33(m, 4H), 2.74-2.46(m, 2H), 2.21(m, 1H), 2.12-1.99(m, 2H), 1.87(m,

1H), 1.84-1.14(m, 15H), 1.10-0.88(m, 2H), 0.94(t, J = 7.2Hz, 3H).

実施例12:

5

水素化リチウムアルミニウム (73mg) のテトラヒドロフラン (4mL) 懸濁液を氷冷し、 (3S) -1-プチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロへ キシルメチル-9-(4-フェニルオキシフェニルメチル) -1, 4, 9-10 トリアザスピロ [5.5] ウンデカン (WO01/40227 号実施例40(90) に 記載の化合物) (211mg) を加え、一晩還流した。反応混合物を放冷後、 トリエタノールアミン (0.3mL) を加え、室温で1時間撹拌し、水 (0.085m L) を加え、4時間撹拌した。反応混合物をセライト (商品名) を通してろ 過し、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=99:1→19:1) で精製した。精製物を酢酸エチルに溶解

5 メタノール=99:1 → 1 9:1) で相級した。相級物を目取上ノルに紹介 し、4 N塩化水素・酢酸エチル溶液を用いて塩酸塩とし、以下の物性値を有 する本発明化合物(1 4 1 m g)を得た。

TLC:Rf 0.19 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (d₆-DMSO) : δ 11.90(brs, 1H), 11.27(brs, 1H), 10.47(brs, 1H), 10.31(brs, 20 1H), 7.57(d, J = 8.7Hz, 2H), 7.42(dd, J = 8.7, 7.5Hz, 2H), 7.18(t, J = 7.5Hz, 1H), 7.09-7.01(m, 4H), 4.39-4.20(m, 3H), 3.76(t, J = 5.4Hz, 1H), 3.63-3.14(m, 11H), 2.84(brs, 2H), 1.86-1.40(m, 10H), 1.38-1.06(m, 5H), 0.95-0.79(m, 2H), 0.90(t, J = 7.2Hz, 3H)_o

25 参考例7:

エチル (1 ーベンジルピペリジンー4ーイリデン) アセテート

60%水素化ナトリウム (1.50g) のN, Nージメチルホルムアミド (100mL) 懸濁液に、氷冷下、トリエチルホスホノアセテート (5.9mL) を加え15分間撹拌した。Nーベンジルー4ーピペリドン (5.00g) のN, Nージメチルホルムアミド (100mL) 溶液を加え1時間撹拌し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (nーヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC:Rf 0.47 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

10 NMR (CDCl₃) : δ 4.14(q, J = 7.0 Hz, 2H), 5.63(s, 1H).

実施例13:

5

8ーベンジルー1, 2, 8ートリアザスピロ [4.5] デカンー3ーオン 参考例7で製造した化合物 (1.00g) のエタノール (5 m L) 溶液に、ヒド ラジン・一水和物 (0.5 m L) を加え、80℃で2時間撹拌した。反応混合物 に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣を t ープチルメチルエーテルで洗浄し、以下の物性値を有する本発明化合物 (0.59g) を得た。

TLC: Rf 0.14 (クロロホルム: メタノール=10:1);

20 NMR (CD₃OD) : δ 1.68-1.82(m, 4H), 2.32(s, 2H), 2.32-2.44(m, 2H), 2.55-2.66(m, 2H), 3.53(s, 2H), 7.22-7.34(m, 5H).

実施例14:

1ープチルー8ーベンジルー1, 2, 8ートリアザスピロ [4.5] デカン

25 - 3-オン・二塩酸塩

* 実施例1で製造した化合物の代わりに実施例13で製造した化合物を用い、

4-フェノキシベンズアルデヒドの代わりにブチルアルデヒドを用いて実施 例2と同様の操作を行ない、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

Mass: APCI (Pos.) m/z $302(M+H)^{+}$;

TLC:Rf 0.62 (クロロホルム:メタノール=5:1)。

5

実施例15:

1ープチルー1, 2, 8ートリアザスピロ[4.5] デカンー3ーオン・二塩酸塩

参考例4で製造した化合物の代わりに実施例14で製造した化合物を用いて 実施例1と同様の操作を行ない、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。 TLC:Rf 0.19 (クロロホルム:メタノール=1:1); NMR (CD₃OD):δ 0.98(t, J=7.5 Hz, 3H), 1.38-1.50(m, 2H), 1.58-1.68(m, 2H), 2.03-2.11(m, 2H), 2.20-2.29(m, 2H), 2.72(s, 2H), 2.93-2.99(m, 2H), 3.15-3.24(m, 2H),

15

実施例16:

3.34-3.46(m, 2H).

N- $(4-\{4-\{(1-プチル-3-オキソ-1, 2, 8-トリアザスピロ [4.5] デカ-8-イル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・二塩酸塩$

20 実施例1で製造した化合物の代わりに実施例15で製造した化合物を用い、 4ーフェノキシベンズアルデヒドの代わりにN-[4-(4-ホルミルーフェノキシ) -フェニル] -メタンスルホンアミドを用いて実施例2と同様の 操作を行ない、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.23 (クロロホルム: メタノール=10:1);

25 N M R (CD₃OD) : δ 0.93-0.99(m, 3H), 1.33-1.65(m, 4H), 1.88(m, 1H), 2.20-2.32(m, 4H), 2.69(m, 1H), 2.83(s, 1H), 2.95(s, 3H), 2.97(m, 1H), 3.10-3.24(m,

2H), 3.39(m, 1H), 3.55(m, 1H), 4.33(s, 2H), 7.03(d, J = 9.0Hz, 2H), 7.06(d, J = 9.0Hz, 2H), 7.29(d, J = 9.0Hz, 2H), 7.52(dd, J = 9.0, 2.5Hz, 2H).

参考例8:

5 1 -ベンジルー4 -モルホリノエチルアミノカルボニルー4 -(N -プチル -N -(2 -アミノベンゾイル))アミノピペリジン

(2S) -2-アミノー4ーメチルペンタン酸の代わりに2-アミノ安息香酸、ベンジルイソニトリルの代わりに4-(2-イソシアノエチル)-モルホリンを用いて実施例10と同様の操作を行ない、以下の物性値を有する

標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.24 (クロロホルム:メタノール=10:1); NMR (CD₃OD) : δ 0.69(t, J=7.0 Hz, 3H), 3.67(t, J=4.5 Hz, 4H)。

実施例17:

10

1'ーベンジルー4ープチルスピロ[1, 4ーベンゾジアゼピンー3, 4'ーピペリジン]-2, 5 (1H, 4H)ージオン・塩酸塩

参考例8で製造した化合物(1.77g)のトルエン(40mL)溶液に、酢酸(5mL)を加え、170℃で48時間撹拌した。反応混合物に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗20 浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=15:1)で精製し、4N塩化水素・酢酸エチル溶液を用いて塩酸塩とし、以下の物性値を有する本発明化合物(0.1g)を得た。

TLC:Rf 0.45 (クロロホルム:メタノール=10:1);

25 NMR (CD₃OD) : δ 0.93(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.26-1.87(m, 6H), 2.26-2.42(m, 2H), 2.78-2.98(m, 2H), 3.47-3.70(m, 3H), 3.90(m, 1H), 4.27(s, 2H), 7.08(d, J = 9.0Hz, 1H),

7.26(m, 1H), 7.44-7.50(m, 5H), 7.54(m, 1H), 7.81(dd, J = 8.0, 1.5Hz, 1H).

実施例18:

4ープチルスピロ [1, 4ーベンゾジアゼピン-3, 4'ーピペリジン]ー

2,5(1H,4H)ージオン・塩酸塩

参考例4で製造した化合物の代わりに実施例17で製造した化合物を用いて実施例1と同様の操作を行ない、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.12 (クロロホルム: メタノール= 4:1);

NMR (CD₃OD): δ 0.94(t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.27-1.39(m, 2H), 1.47-1.67(m, 2H), 1.80(m, 1H), 2.18-2.33(m, 2H), 2.69-2.86(m, 2H), 3.13(m, 1H), 3.44-3.56(m, 3H), 4.05(m, 1H), 7.07(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26(m, 1H), 7.53(m, 1H), 7.83(dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H)_o

15 実施例19:

 $N-(4-\{4-\{(4-) \pi N-2, 5-) \pi + y-1, 2, 4, 5- \pi N-(4-\{4-\{(4-) \pi N-2, 5-) \pi + y-1, 2, 4, 5- \pi N-2 \pi N-2, 1, 2, 4, 5- \pi N-2, 1,$

20 実施例1で製造した化合物の代わりに実施例18で製造した化合物を用い、 4-フェノキシベンズアルデヒドの代わりにN-[4-(4-ホルミルーフ ェノキシ)-フェニル]-メタンスルホンアミドを用いて実施例2と同様の 操作を行ない、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.41 (クロロホルム:メタノール=10:1);

25 NMR (CD₃OD) : δ 0.94(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.27-1.89(m, 6H), 2.24-2.44(m, 2H), $\frac{1}{2}$.74-3.27(m, 2H), 2.95(s, 3H), 3.46-3.72(m, 3H), 3.91(m, 1H), 4.24-4.32(m, 2H),

6.98-7.09(m, 5H), 7.24-7.29(m, 3H), 7.43(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.54(m, 1H), 7.82(dd, J = 8.0, 1.5Hz, 1H).

実施例20(1)~20(81):

5 ブチルアミン・塩酸塩もしくはその代わりに相当するアミン誘導体、1-プロモー2-メチルプロパンもしくはその代わりに相当するハロゲン化物、4-フェノキシベンズアルデヒドもしくはその代わりに相当するアルデヒド 誘導体を用いて、参考例1-参考例2-参考例3-参考例4-実施例1-実施例2と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

10

実施例20(1):

8- [2- (ベンジルオキシ) ベンジル] -3-イソブチル-1-プロピル -1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン HPLC保持時間(分):3.60;

15 Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $464(M+H)^{+}$.

実施例20(2):

3-(シクロヘキシルメチル)-1-プロピル-8-(2, 4, 6-トリメトキシベンジル)-1, 3, 8-トリアザスピロ <math>[4.5] デカン-2, 4

20 ージオン

HPLC保持時間(分):3.62;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $488(M+H)^{+}$.

実施例20(3):

25 3-{[3-(シクロヘキシルメチル)-2, 4-ジオキソー1ープロピル -1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカー8-イル] メチル} ベンゾ

ニトリル

HPLC保持時間(分):3.47;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $423(M+H)^{+}$.

5 実施例20(4):

4-[3-(シクロヘキシルメチル)-2, 4-ジオキソー1ープロピルー1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカー8ーイル]ブタン酸HPLC保持時間(分):3.27;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z 394(M+H)⁺, 308.

10

実施例20(5):

3-(シクロヘキシルメチル)-8-(3-フェニルプロピル)-1-プロピルー1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカンー2, 4-ジオン HPLC保持時間(分): 3.62;

15 Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $426(M+H)^{+}$.

実施例20(6):

 $3-(シクロヘキシルメチル)-8-\{[4-(4-ヒドロキシー4-メチルペンチル)シクロヘキシー<math>3-x$ ン-1-イル]メチル $\}-1-$ プロピル

20 -1,3,8-トリアザスピロ[4.5] デカン-2,4-ジオン HPLC保持時間(分):3.60;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $502(M+H)^{+}$.

実施例20(7):

25 3-(シクロヘキシルメチル) -8-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンプ ジオキシン-6-イルメチル) -1-プロピル-1, 3, 8-トリアザスピ

ロ「4.5] デカンー2、4ージオン

HPLC保持時間(分):3.53:

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $456(M+H)^{+}$.

5 実施例20(8):

3-(シクロへキシルメチル)-1-プロピル-8-[2-(2, 6, 6-1)]トリメチルシクロへキシー1-xy-1-1ル)xチル]-1, 3, 8-1リアザスピロ[4.5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.89;

10 Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $458(M+H)^{+}$.

実施例20(9):

3-(シクロへキシルメチル)-8-(2-メトキシベンジル)-1-プロピル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン

15 · HPLC保持時間(分):3.55;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z 428(M+H)⁺.

実施例20(10):

8-(1, 1, 1, -ビフェニル-4-イルメチル)-3-(シクロヘキシルメチル)-1-プロピル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-2,

4 ージオン

20

HPLC保持時間(分):3.77;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $474(M+H)^{+}$.

25 実施例20(11):

3- (シクロヘキシルメチル) -1-プロピル-8- (チエノ-2-イルメ

チル) -1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン HPLC保持時間(分):3.47;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z 404(M+H)⁺.

5 実施例20(12):

8-(1, 3-ベンプジオキソール-4-イルメチル) -3-(シクロヘキシルメチル) -1-プロピル-1, 3, 8-トリアザスピロ <math>[4.5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.51;

10 Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $442(M+H)^{+}$.

実施例20(13):

3-(シクロヘキシルメチル)-8-[(3,5-ジメチル-1-フェニル <math>-1 H-ピラゾール-4 -イル)メチル]-1-プロピル-1,3,8-ト

15 リアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.53;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z 492(M+H)⁺.

実施例20(14):

1 -プチル-3 -イソプチル-8 -(キノリン-2 -イルメチル)-1 , 3 , 8 -トリアザスピロ [4.5] デカン-2 , 4 -ジオン

HPLC保持時間(分):3.44;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z 423(M+H) $^{+}$.

25 実施例20(15):

 $^{3}8-(1-$ ベンゾフラン-2-イルメチル)-1-ブチル-3-イソブチル

-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン HPLC保持時間(分):3.49:

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $412(M+H)^{+}$.

5 実施例20(16):

1-ブチルー3-(シクロヘキシルメチル)-8-(2, 4, 6-トリメトキシベンジル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.71;

10 Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $502(M+H)^{+}$.

実施例20(17):

1-プチル-3-(シクロヘキシルメチル)-8-[4-(ジメチルアミノ)ベンジル]-1,3,8-トリアザスピロ[4.5] デカン-2,4-ジオ

15 ン

25

HPLC保持時間(分):3.40;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z 455(M+H)⁺, 336.

実施例20(18):

実施例20(19):

1ープチルー3ー(シクロヘキシルメチル) -8-(2ーメトキシベンジル)
 -1,3,8-トリアザスピロ[4.5] デカンー2,4-ジオン
 HPLC保持時間(分):3.64;
 Mass:ESI (Pos., 20V) m/z 442(M+H)⁺。

3-ベンジル-8-(3-フェニルプロピル)-1-プロピル-1,3,8

ートリアザスピロ[4.5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.47;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z 420(M+H)⁺.

5 実施例20(20):

3-ベンジル-8-[(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル]-1-プロピル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.31;

10 Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $458(M+H)^{+}$.

実施例20(21):

3-ベンジル-8-(2-エチルヘキシル)-1-プロピル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

15 HPLC保持時間(分):3.62;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $414(M+H)^{+}$.

実施例20(22):

3-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-1-プロピル-1,3,8-

20 トリアザスピロ [4.5] デカンー2, 4ージオン

HPLC保持時間(分):3.46;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z 428, 426(M+H)⁺.

実施例20(23):

25 3 - ベンジル-8 - (4 - フルオロベンジル) - 1 - プロピル-1, 3, 8 - トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4 - ジオン

HPLC保持時間(分):3.38;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $410(M+H)^{+}$.

実施例20(24):

5 3 - ベンジル-1 - ブチル-8 - { [4-(4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル) シクロヘキシ-3-エン-1-イル] メチル} -1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.66;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $510(M+H)^{+}$.

10

実施例20(25):

3-ベンジルー1-ブチルー8-[(3-フェニルー1H-ピラゾールー4-イル)メチル]-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5] デカンー2, 4-ジオン

15 HPLC保持時間(分): 3.47;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $472(M+H)^{+}$

実施例20(26):

3-ベンジル-1-ブチル-8-(2-メトキシベンジル)-1,3,8-

20 トリアザスピロ[4.5] デカンー2,4ージオン

HPLC保持時間(分):3.58;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $436(M+H)^{+}$.

実施例20(27):

25 $3-4\sqrt{3}\nu-1-7+\nu-8-[(3,5-5)+5+\nu-1-7+2+\nu-1]$ $[H-2]+\nu-4-4-4-1$

5] デカンー2, 4ージオン

HPLC保持時間(分):3.60;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z 500(M+H)⁺, 203.

5 実施例20(28):

3-ベンジル-8-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-1-ブチル-1,

3、8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2、4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.62;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $472(M+Na)^{+}$, $450(M+H)^{+}$.

10

実施例20(29):

1 - ベンジル - 3 - イソプチル - 8 - (3 - フェノキシベンジル) - 1, 3,

8-トリアザスピロ「4.5] デカン-2,4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.80;

15 Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $498(M+H)^{+}$.

実施例20(30):

1ーベンジルー3ーイソプチルー8ー[3-(4ーイソプロピルフェニル)

-2-メチルプロピル]-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカンー

20 2, 4ージオン

HPLC保持時間(分):3.93;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z 388(M+H)⁺.

実施例20(31):

25 1ーベンジル-8-{[4-(4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)シク ロヘキシ-3-エン-1-イル]メチル}-3-イソブチル-1,3,8-

トリアザスピロ[4.5] デカン-2,4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.64;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $510(M+H)^{+}$.

5 実施例20(32):

1-ベンジル-8-[(3, 5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-3-イソブチル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.57;

10 Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $500(M+H)^{+}$.

実施例20(33):

1, 3 - ジベンジル - 8 - (3 - メチルブチル) - 1, 3, 8 - トリアザス ピロ [4.5] デカン - 2, 4 - ジオン

15 HPLC保持時間(分):3.60;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z 420(M+H)⁺.

実施例20(34):

1, 3-ジベンジル-8-(シクロプロピルメチル)-1, 3, 8-トリア

20 ザスピロ [4.5] デカンー2, 4ージオン

HPLC保持時間(分):3.47;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $404(M+H)^{+}$.

実施例20(35):

25 1, 3 - ジベンジル - 8 - [3 - (メチルチオ) プロピル] - 1, 3, 8 - ・ リアザスピロ [4.5] デカン - 2, 4 - ジオン

HPLC保持時間(分):3.53;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $438(M+H)^{+}$.

実施例20(36):

5 1, 3-ジベンジル-8-ブチル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.53;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $406(M+H)^{+}$.

10 実施例20(37):

4-[(1,3-ジベンジル-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザス ピロ[4.5] デカ-8-イル) メチル] フェニルボロン酸

HPLC保持時間(分):3.47;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z 484(M+H)⁺.

15

実施例20(38):

1, 3-ジベンジル-8-(5-ヒドロキシペンチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.40;

20 Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $436(M+H)^+$, 350.

実施例20(39):

1, 3-ジベンジル-8-((1R, 2S, 3R, 5R)-2-ヒドロキシ -4, 6, 8-トリオキサスピロ[ビシクロ[3, 3, 0]オクタン-7,

25 1'-シクロヘキサン]-3-イルメチル)-1,3,8-トリアザスピロ '[4.5] デカン-2,4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.69;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $584(M+Na)^+$, $562(M+H)^+$.

実施例20(40):

5 1, 3-ジベンジル-8-(1, 3-チアゾール-2-イルメチル)-1,

3、8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2、4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.47;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $469(M+Na)^{+}$, $447(M+H)^{+}$.

10 実施例20(41):

N- {4-[(1, 3-ジベンジル-2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5] デカ-8-イル) メチル] フェニル} アセトアミド HPLC保持時間(分):3.47;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $497(M+H)^{+}$.

15

実施例20(42):

1, 3-ジベンジル-8-プロピル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.51;

20 Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $392(M+H)^{+}$.

実施例20(43):

1, 3-ジベンジル-8-[(1,5-ジメチル-3-オキソー2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1,3,

25 8-トリアザスピロ [4.5] デカンー2, 4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.51;

 $Mass: ESI (Pos., 20V) m/z 550(M+H)^{+}$

実施例20(44):

1, $3-\tilde{y}$ ベンジル $-8-[(3,5-\tilde{y}$ メチル $-1-\tilde{y}$ ェニル-1 H-ピ ラゾール-4 - イル) メチル] -1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デ カン-2, $4-\tilde{y}$ オン

HPLC保持時間(分):3.66;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $534(M+H)^{+}$.

10 実施例20(45):

1, 3-ジベンジル-8-[2-(ベンジルオキシ) エチル] -1, 3, 8 -トリアザスピロ [4, 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.73;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $484(M+H)^{+}$.

15

実施例20(46):

3- 1 (2 - 1 - 1 (2 - 1 - 1) - 1 (2 - 1 - 1) - 1 (2 - 1 - 1) - 1 (2 - 1 - 1) - 1 (2 - 1 - 1) - 1 (2 - 1) - 1 (2 - 1) - 1 (2 - 1) - 1 (2 - 1) - 1 (2 - 1) - 1 (2 - 1) - 1 (2 - 1) - 1 (3 - 1) - 1 (2 - 1) - 1 (3 - 1) - 1 (2 - 1) - 1 (3 - 1) - 1 (2 - 1) - 1 (3 - 1) - 1 (3 - 1) - 1 (4 - 1) - 1 (5 - 1) - 1 (7 - 1) - 1 (7 - 1) - 1 (8 - 1) - 1 (9 - 1) - 1 (9 - 1) - 1 (1

20 HPLC保持時間(分):3.77;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z 510(M+H)⁺.

実施例20(47):

3-イソブチル-8-(3-メチルブチル)-1-(2-フェニルエチル)

25 -1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン HPLC保持時間(分):3.67;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $400(M+H)^{+}$.

実施例20(48):

3-イソプチル-8-[3-(メチルチオ)プロピル]-1-(2-フェニルエチル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.58;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $418(M+H)^{+}$.

10 実施例20(49):

8-ブチル-3-イソブチル-1-(2-フェニルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.60;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $386(M+H)^{+}$.

15

実施例20(50):

8-[(2E)-3-(2-7)] プロポー2ーエニル]-3-7 プロポー1ー [2-7] アザスピロ[4.5] デカン-2, 4-3

20 HPLC保持時間(分):3.69;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $436(M+H)^{+}$.

実施例20(51):

8-{[4-(4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)シクロヘキシ-3-25 エン-1-イル]メチル}-3-イソプチル-1-(2-フェニルエチル)-1.3.8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.75;

 $Mass: ESI (Pos., 20V) m/z 524(M+H)^{+}_{o}$

実施例20(52):

8-(2-フリルメチル)-3-イソブチル-1-(2-フェニルエチル)
 -1,3,8-トリアザスピロ[4.5] デカン-2,4-ジオン
 HPLC保持時間(分):3.56;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $410(M+H)^{+}$.

10 実施例20(53):

8-[2-(ベンジルオキシ) エチル] -3-イソプチル-1-(2-フェニルエチル) -1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.75;

15 Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $464(M+H)^{+}$.

実施例20(54):

3-(シクロヘキシルメチル)-1-(2-フェニルエチル)-8-(2,4,6-トリメトキシベンジル)-1,3,8-トリアザスピロ [4.5]

20 デカンー2, 4ージオン

HPLC保持時間(分):3.95;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $550(M+H)^{+}$.

実施例20(55):

25 3-(シクロヘキシルメチル)-8-(シクロプロピルメチル)-1-(2 -フェニルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ <math>[4.5] デカンー2,

4ージオン

HPLC保持時間(分):3.75;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $424(M+H)^{+}$.

5 実施例20(56):

8-ブチルー3-(シクロヘキシルメチル)-1-(2-フェニルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカンー2, 4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.82;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $426(M+H)^{+}$.

10

実施例20(57):

3-(シクロへキシルメチル)-8-(5-ヒドロキシペンチル) -1-(2-フェニルエチル)-1,3,8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2,4-ジオン

15 HPLC保持時間(分):3.53;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $456(M+H)^{+}$.

実施例20(58):

3- (シクロヘキシルメチル) -8- (4-[3-(ジメチルアミノ) プロ 20 ポキシ] ベンジル} -1-(2-フェニルエチル) -1, 3, 8-トリアザ スピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.45;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $561(M+H)^{+}$.

25 実施例20(59):

8-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-3-(シクロヘキシルメチル)-

1-(2-フェニルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.93;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $526(M+Na)^+$, $504(M+H)^+$.

5

実施例20(60):

3ーベンジルー8ー(シクロプロピルメチル)ー1ー(2ーフェニルエチル)ー1,3,8ートリアザスピロ[4.5] デカンー2,4ージオンHPLC保持時間(分):3.56;

10 Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $418(M+H)^{+}$.

実施例20(61):

3-ベンジル-8-[3-(メチルチオ) プロピル] -1-(2-フェニル エチル) -1, 3, 8-トリアザスピロ <math>[4.5] デカン-2, 4-ジオン

15 HPLC保持時間(分): 3.62;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z 452(M+H)⁺, 418.

実施例20(62):

3ーベンジル-8ーブチル-1-(2ーフェニルエチル)-1,3,8ート

20 リアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.62;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $420(M+H)^{+}$.

実施例20(63):

25 $3-ベンジル-8-(5-ヒドロキシペンチル) -1-(2-フェニルエチ <math>\mathring{}$ ル) -1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.44;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $450(M+H)^+$, 364.

実施例20(64):

5 3ーベンジルー8ー {4ー [3ー(ジメチルアミノ) プロポキシ] ベンジル} ー1ー(2ーフェニルエチル) ー1, 3, 8ートリアザスピロ [4.5] デ カンー2, 4ージオン

HPLC保持時間(分):3.38;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $555(M+H)^{+}$

10

実施例20(65):

3-ベンジル-1-(2-フェニルエチル)-8-プロピル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5] デカン-2,4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.53;

15 Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $406(M+H)^{+}$.

実施例20(66):

3-ベンジル-8-[(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)メチル<math>]-1-(2-フェニ

20 ルエチル) -1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.53;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z 564(M+H)⁺.

25 実施例20(67):

^{*}3 -ベンジル-8 - [2 - (ベンジルオキシ) エチル] -1 - (2 - フェニ

ルエチル) -1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.75;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $520(M+Na)^{+}$, $498(M+H)^{+}$.

5

実施例20(68):

3-(シクロヘキシルメチル)-1-フェニル-8-(2, 4, 6-トリメトキシベンジル)-1, 3, 8-トリアザスピロ <math>[4.5] デカン-2, 4

10 HPLC保持時間(分):3.71;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $522(M+H)^{+}$.

実施例20(69):

1-(2-フェニルエチル) -8-(2, 4, 6-トリメトキシベンジル)

15 -1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン

Mass: MALDI-TOF m/z 476(M+Na)⁺, 454(M+H)⁺;

NMR (CD₃OD) : δ 3.89(s, 6H), 2.98(t, J = 7.2 Hz, 2H).

実施例20(70):

20 3-メチル-1-(2-フェニルエチル)-8-(2, 4, 6-トリメトキシベンジル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5] デカン-2, 4-ジオン

Mass: MALDI-TOF m/z $468(M+H)^{+}$;

NMR (CD₃OD) : δ 3.90(s, 6H) 2.99(s, 3H).

25

実施例20(71):

3-xチルー1-(2-7xニルエチル) -8-(2,4,6-トリメトキシベンジル) -1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカンー2, 4-ジオン

Mass: MALDI-TOF m/z $504(M+Na)^{+}$, $482(M+H)^{+}$;

5 NMR (CD₃OD) : δ 3.89(s, 6H), 1.21(t, J = 7.5 Hz, 3H).

実施例20(72):

1-(2-7) エニルエチル) -3-7 ロピル-8-(2, 4, 6- トリメトキシベンジル) -1, 3, 8- トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-

10 ジオン

20

Mass: MALDI-TOF m/z $518(M+Na)^{+}$, $496(M+H)^{+}$;

NMR (CD₃OD) : δ 3.88(s, 6H), 0.96(t, J = 7.5 Hz, 3H).

実施例20(73):

15 3ープチルー1ー (2ーフェニルエチル) -8- (2, 4, 6ートリメトキシベンジル) -1, 3, 8ートリアザスピロ [4, 5] デカン-2, 4ージオン

 $Mass: MALDI-TOF m/z 510(M+H)^{+};$

NMR (CD₃OD) : δ 3.89(s, 6H), 0.96(t, J = 7.2 Hz, 3H).

実施例20(74):

 $3-ペンチル-1-(2-フェニルエチル)-8-(2,4,6-トリメトキシベンジル)-1,3,8-トリアザスピロ <math>\begin{bmatrix} 4.5 \end{bmatrix}$ デカンー2,4-ジオン

25 Mass: MALDI-TOF m/z 546(M+Na)⁺, 524(M+H)⁺; † NMR (CD₃OD) : δ 3.89(s, 6H), 0.95(t, J = 6.9 Hz, 3H).

実施例20(75):

3-[(2E)-プト-2-エニル]-1-(2-フェニルエチル)-8-(2, 4, 6-トリメトキシベンジル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.

5 51 デカンー2, 4 ージオン

Mass: MALDI-TOF m/z $530(M+Na)^{+}$, $508(M+H)^{+}$;

NMR (CD₃OD) : δ 5.47(m, 1H), 3.88(s, 6H).

実施例20(76):

3ープトー3ーエニルー1ー(2ーフェニルエチル)ー8ー(2, 4, 6ートリメトキシベンジル)ー1,3,8ートリアザスピロ[4.5]デカンー2,4ージオン

Mass: MALDI-TOF m/z 508(M+H)⁺;

NMR (CD₃OD) : δ 5.01(m, 2H), 3.84(s, 6H).

15

実施例20(77):

3-プト-3-イニル-1-(2-フェニルエチル)-8-(2, 4, 6-トリメトキシベンジル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカンー 2, 4-ジオン

20 Mass: MALDI-TOF m/z $506(M+H)^{+}$;

NMR (CD₃OD) : δ 3.85(s, 6H), 2.38(m, 1H).

実施例20(78):

3ープトー2ーイニルー1ー (2ーフェニルエチル) ー8ー (2, 4, 6ー25 トリメトキシベンジル) ー1, 3, 8ートリアザスピロ [4, 5] デカンー2, 4ージオン

Mass: MALDI-TOF m/z 528(M+Na)⁺, 506(M+H)⁺; NMR (CD₃OD) : δ 4.20(m, 2H), 3.89(s, 6H)_o

実施例20(79):

- 5 3-イソプチル-8-(3-メトキシベンジル)-1-(2-フェニルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン
 Mass: MALDI-TOF m/z 472(M+Na)⁺, 450(M+H)⁺;
 NMR (CD₃OD): δ 3.79(s, 3H), 0.89(d, J=6.6 Hz, 6H)_o
- 10 実施例20(80):

 $8-(2, 4-\tilde{y}$ メトキシベンジル)-3-(1) -3-(

Mass: MALDI-TOF m/z $480(M+H)^{+}$;

15 NMR (CD₃OD) : δ 3.80(s, 3H), 0.89(d, J = 6.6 Hz, 6H).

実施例20(81):

8-(2,6-i) 3-i 3-i

20 ン

Mass: MALDI-TOF m/z 480(M+H)⁺;

NMR (CD₃OD) : δ 3.82(s, 6H), 0.90(t, J = 6.9 Hz, 6H).

実施例21:

25 1 ーベンジルー1'Hースピロ[ピペリジンー4, 2'ーキナゾリン]ー4'
'(3'H)ーオン・二塩酸塩

Nーベンジルー4ーピペリドン(4.6g)のエタノール(100mL)溶液に、2ーアミノベンズアミド(2.2g)および濃塩酸(1mL)を加え一昼夜撹拌した。析出物をろ取し,以下の物性値を有する本発明化合物(3.9g)を得た。

5 TLC: Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール=10:1);
NMR (d₆-DMSO): δ 2.07-2.19(m, 4H), 3.05-3.60(m, 4H), 4.28(s, 2H), 6.70(t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.72-7.01(m, 2H), 7.26(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43-7.48(m, 3H), 7.58-7.66(m, 3H), 7.95(s, 1H)。

10 参考例9:

[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニリデン]アセトニトリルトリエチルホスホノアセテートの代わりにジエチル(シアノメチル)ホスホネートを用いて参考例7と同様の操作を行ない、以下の物性値を有する表題化合物(1.78g)を得た。

15 TLC: Rf 0.48 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:3);

参考例10:

[1-ベンジル-4-(ブチルアミノ)ピペリジン-4-イル]アセトニト リル

20 参考例9で製造した化合物(731mg)に1ープチルアミン(212mg)を加え、90℃で64時間撹拌した。反応混合物を放冷後、濃縮し、以下の物性値を有する表題化合物(116mg)を得た。

TLC:Rf 0.54 (クロロホルム:メタノール=10:1);

25 参考例11:

*4-(2-アミノエチル)-1-ベンジル-N-ブチルピペリジン-4-ア

ミン

水素化リチウムアルミニウム(60mg)のテトラヒドロフラン(5mL) 懸濁液を氷冷し、参考例10で製造した化合物(148mg)を加え、アルゴン下、0°Cで2.5時間撹拌し、室温でさらに1時間撹拌した。反応混合物に1N水酸化ナトリウム水溶液(0.1mL)を0°Cで加え、65°Cで5分間撹拌した。反応混合物を放冷後、ろ過し、濃縮することにより、以下の物性値を有する表題化合物(118mg)を得た。

TLC:Rf 0.50(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=20:5:1);

10

参考例12:

1ーベンジルーNーブチルー4ー {2ー [(シクロヘキシルメチル) アミノ] エチル} ピペリジンー4ーアミン

参考例11で製造した化合物(113mg)の1,2一ジクロロエタン(4mL)溶液に、シクロヘキシルアルデヒド(44mg)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(124mg)を加え、室温で2.5時間撹拌し、1N水酸化ナトリウム水溶液(4mL)を加えた。反応混合物をクロロホルム(30mL)で抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮することにより、以下の物性値を有する表題化合物を得た。

20 HPLC保持時間(分): 2.96;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z 386(M+H)⁺, 315.

実施例22:

9 - ベンジルー 1 - プチルー 3 - (シクロヘキシルメチル) - 1, 3, 9 - 25 トリアザスピロ [5.5] ウンデカンー 2 - オン

・参考例12で製造した化合物のジクロロメタン(4mL)溶液に、N, N

ージイソプロピルエチルアミン (0.202mL) を加え、-78℃に冷却した。 反応混合物に、トリホスゲン (39mg)を加え、室温で14時間撹拌した。 反応混合物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5mL)を加え、室温で10分間撹拌した後に、クロロホルム (30mL)で抽出した。有機層を無水 硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (nーヘキサン:酢酸エチル:トリエチルアミン=100:100:1)で 精製することにより以下の物性値を有する本発明化合物 (32mg)を得た。 TLC:Rf 0.75 (クロロホルム:メタノール=10:1); NMR (CD₃OD):δ 0.94(m,5H),1.28(m,5H),1.50(m,4H),1.69(m,6H),1.99(m,102H),2.08(m,2H),2.23(m,2H),2.81(m,2H),3.12(d,J=7.1Hz,2H),3.23(m,4H),3.54(s,2H),7.29(m,5H); Mass:ESI (Pos.,20V) m/z 823(2M+H)⁺,412(M+H)⁺。

実施例22(1):

15 tertープチル {3ー [2ーオキソー9ー(2ーフェニルエチル)ー1ープロピルー1, 3, 9ートリアザスピロ [5. 5] ウンデカー3ーイル] プロピル}カーバメート

N-ベンジル-4-ピペリドンの代わりに1-(2-フェニルエチル)-4-ピペリドンを、<math>1-プチルアミンの代わりに1-プロピルアミンを、シ20 クロヘキシルアルデヒドの代わりに、tert-ブチル (3-オキソプロピル)カーバメートを用いて参考例 $7\to$ 参考例 $10\to$ 参考例 $11\to$ 参考例 $12\to$ 実施例22と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CD₃OD) : δ 0.88(t, J = 7.2Hz, 3H), 1.18-1.34(m, 2H), 1.43(s, 9H), 1.44 25 - 1.72(m, 6H), 2.00 - 2.20(m, 4H), 2.22 - 2.36(m, 2H), 2.58 - 2.64(m, 2H), 2.78 - 2.88 (m, 2H), 2.90 - 3.10(m, 4H), 3.16 - 3.40(m, 4H), 7.16 - 7.36(m, 5H);

Mass: MALDI (Pos.) m/z $473(M+H)^{+}$.

実施例23:

1ープチルー3ー(シクロヘキシルメチル)-1,3,9ートリアザスピロ

5 [5. 5] ウンデカンー 2ーオン

実施例 22で製造した化合物(27.5m g)のエタノール溶液に、20%水酸化パラジウム(wet, 5 m g)を加え、水素雰囲気下、50 \mathbb{C} で 2 時間撹拌した。反応混合物を放冷後、セライト(商品名)を用いてろ過し、濃縮することにより以下の物性値を有する本発明化合物(36 m g)を得た。

10 TLC:Rf 0.84 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=20:5:1);

HPLC保持時間(分):3.20;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $643(2M+H)^+$, $322(M+H)^+$.

15 実施例24(1)~24(2):

実施例1で製造した化合物の代わりに実施例23で製造した化合物を用い、 4-フェノキシベンズアルデヒドもしくはその代わりに3,5-ジメチルー 1-フェニルー1H-ピラゾールー4-カルボアルデヒドを用いて実施例2 と同様の操作を行ない、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

20

実施例24(1):

1-プチル-3-(シクロヘキシルメチル)-9-(4-フェノキシベンジル)-1,3,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン TLC:Rf 0.31(ジクロロメタン:メタノール=30:1);

25 NMR (CDCl₃): δ 0.92(m, 5H), 1.20(m, 3H), 1.29(m, 2H), 1.50(m, 4H), 1.67(m, 5H), 1.94(m, 2H), 2.07(m, 4H), 2.79(m, 2H), 3.15(m, 4H), 3.26(m, 2H), 3.48(s, 2H),

6.96(m, 2H), 7.01(m, 2H), 7.10(m, 1H), 7.26(m, 2H), 7.33(m, 2H); Mass: FAB (Pos.) m/z 504(M+H)⁺, 183°,

実施例24(2):

1ープチルー3ー(シクロヘキシルメチル)-9ー[(3,5ージメチルー1ーフェニルー1Hーピラゾールー4ーイル)メチル]ー1,3,9ートリアザスピロ[5.5]ウンデカンー2ーオン・酢酸塩

TLC:Rf 0.25 (ジクロロメタン:メタノール=30:1);

NMR (CDCl₃): δ 0.91(m, 5H), 1.17(m, 3H), 1.31(m, 2H), 1.48(m, 4H), 1.65(m,

10 6H), 1.94(m, 2H), 2.04(s, 3H), 2.13(m, 4H), 2.28(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.96(m, 2H), 3.15(m, 4H), 3.22(m, 2H), 3.49(s, 2H), 6.60(s, 1H), 7.41(m, 5H);

Mass: FAB (Pos.) m/z 506(M+H), 185.

実施例25:

15 9 - ベンジルー 1 - ブチルー 1, 3, 9 - トリアザスピロ [5.5] ウンデカンー 2 - オン

参考例11で製造した化合物(406.5mg)のジメチルホルムアミド(7mL)溶液に、カルボジイミダゾール(331.3mg)およびジイソプロピルエチルアミン(0.356mL)を加え、アルゴン下、40℃で14時間撹拌した。反20 応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1)で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(207.5mg)を得た。

25 TLC: Rf 0.73 (クロロホルム:メタノール=9:1);
NMR (CDCl₃): δ 0.92(t, J=7.2Hz, 3H), 1.22-1.40(m, 2H), 1.42-1.70(m, 5H),

1.95(brt, J = 6.0Hz, 2H), 2.00-2.21(m, 3H), 2.70-2.84(m, 2H), 3.16-3.38(m, 4H), 3.52(s, 2H), 4.55(s, 1H), 7.20-7.42(m, 5H);

Mass: MALDI-TOF (Pos.) m/z 316(M+H)+.

5 実施例26:

9-ベンジル-1-ブチル-3-(2-メチル-2-プロペン-1-イル)-1, 3, 9-トリアザスピロ [5, 5] ウンデカン-2-オン

実施例 2 5 で製造した化合物 (11.0mg) のジメチルホルムアミド (0.35m L) 溶液に、アルゴン下、0℃で水素化ナトリウム (6 0% in mineral oil, 1.54 mg) を加え、室温で 3 0 分間撹拌した。反応混合物に 3 ープロモー 2 ーメチルー 1 ープロペン (7.03 μ L) を加え、6 0℃で 4 時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール= 2 0:1) で精製し、以下の物性値を有する本発明

15 化合物 (3.8mg) を得た。

TLC: Rf 0.43 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 0.87(t, J = 7.2Hz, 3H), 1.20-1.36(m, 2H), 1.40-1.58(m, 2H), 1.58-1.80(m, 1H), 1.63(s, 3H), 1.91(brt, J = 6.0Hz, 2H), 1.92-2.30(m, 5H), 2.75(m, 2H), 3.03(brt, J = 6.6Hz, 2H), 3.28(m, 2H), 3.48(s, 2H), 3.87(s, 2H), 4.71(brs, 1H), 4.79(brs, 1H), 7.12-7.44(m, 5H);

Mass: MALDI-TOF (Pos.) m/z $370(M+H)^{+}$.

実施例27:

20

9ーベンジルー1ープチルー1, 3, 9ートリアザスピロ [5.5] ウンデ

25 カー4ーエンー2ーオン

*実施例25で製造した化合物(35.8mg)のトルエン(3.4mL)溶液に、

アルゴン下、 $4-\rho$ ロロベンプニトリル(15.61mg)およびナトリウム tーブトキシド(16.36mg)を加え撹拌し、さらにパラジウム ジアセテート(25.4mg)を加え、5.5 ℃で 2 時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(4.7mg)を得た。 TLC:Rf 0.41(0 ロロホルム:メタノール=0:1); NMR(0.410)の0.931、0.931、0.931、0.931、0.931、0.931、0.931、0.931、0.931、0.931、0.931、0.932 0.933 0.931、0.931、0.931、0.931、0.931、0.931、0.932 0.933 0.933 0.933 0.933 0.933 0.934、0.938 0.938 0.939 0.939 0.939 0.939 0.939 0.931 0.931 0.931 0.931 0.931 0.931 0.932 0.931 0.932 0.933 0.933 0.933 0.933 0.934 0.934 0.936 0.936 0.938 0.938 0.939 0.9

Mass: MALDI-TOF (Pos.) m/z $314(M+H)^{\dagger}$.

2H), 5.09(d, J = 7.8Hz, 1H), 6.08(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.20-7.40(m, 5H);

実施例28:

5

10

15

20

25

9 ーベンジルー1, 3 ージプチルー1, 3, 9 ートリアザスピロ [5.5] ウンデカンー2 ーオン

参考例 1 Tで製造した化合物(3 7 m g)のジメチルホルムアミド(3.5 m L)溶液に、プタナール(30.2μ L)、トリアセトキシホウ素ナトリウム(70.7 m g)および酢酸(0.35 m L)を加え、室温で 1 6 時間撹拌した。反応混合物に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥後、濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物のジクロロメタン(7 m L)溶液に、アルゴン下、-7 8 $\mathbb C$ でトリホスゲン(49.7 m g)を加え 3 0分間撹拌し、0 $\mathbb C$ でさらに 3 0分間撹拌した。反応混合物に水および炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2 キサン:酢酸エチル 3 : 1 3 : 1 4 : 1 で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(1 0 1 を得た。

TLC: Rf 0.64 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CD₃OD) : δ 0.79-1.00(m, 3H), 0.93(t, J = 7.5Hz, 3H), 1.22-1.40(m, 8H), 1.42-1.58(m, 5H), 1.94-2.14(m, 3H), 2.17-2.30(m, 2H), 2.76-2.86(m, 2H), 3.18-3.30(m, 4H), 3.54(s, 2H), 7.20-7.38(m, 5H);

5 Mass: MALDI-TOF (Pos.) m/z $372(M+H)^{+}$.

実施例28(1):

9-ベンジル-1-プチル-3-シクロヘキシル-1, 3, 9-トリアザス ピロ [5.5] ウンデカン-2-オン

10 プタナールの代わりにシクロヘキサノンを用いて、実施例28と同様の操作を行ない、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.68 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CD₃OD): δ 0.93(t, J = 7.5Hz, 3H), 1.02-1.20(m, 1H), 1.22-1.70(m, 13H), 1.74-1.84(m, 2H), 1.90-1.98(m, 2H), 2.00-2.14(m, 2H), 2.16-2.28(m, 2H), 2.75-2.88(m, 2H), 3.08-3.18(m, 2H), 3.20-3.28(m, 2H), 3.53(s, 2H), 4.04-4.20(m, 1H), 7.20-7.40(m, 5H);

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $795(2M+H)^+$, $398(M+H)^+$.

参考例13:

15

25

20 ベンジル 4-メチレン-1-ピペリジンカルボキシレート

脱水ジメチルスルホキシド(176mL)中に水素化ナトリウム(13.2g)を加え、60%で2時間加熱した。反応混合物を放冷し、15%でメチルトリフェニルホスホニウムプロマイド(110.4g)のジメチルスルホキシド(120mL)懸濁液に加え、室温で30%間撹拌した。反応混合物に、ベンジル 4-オキソー1-ピペリジンカルボキシレート(60g)のジメチルスプルホキシド(150mL)溶液を加え、50%で1時間撹拌した。反応混合

物を放冷し、水 (2.5 L) を加え、酢酸エチル (1.5 L) で抽出した。有機層を 飽和塩化アンモニウム水溶液 (0.5 L) で洗浄し、さらに飽和塩化ナトリウム 水溶液 (0.5 L) で洗浄後、乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカ ラムクロマトグラフィー (nーヘキサン:酢酸エチル:クロロホルム=9: 1:1) で精製し、以下の物性値を有する表題化合物 (51.1 g) を得た。 Mass:ESI (Pos.) m/z 232(M+H)⁺。

参考例14:

5

ベンジル 1-オキサー6-アザスピロ [2.5] オクタンー6-カルボキ 10 シレート

参考例13で製造した化合物(51.1g)のクロロホルム(450mL)溶液に、リン酸水素二ナトリウム・12水和物(95.0g)を加え、0℃に冷却した。反応混合物に、70%m-クロロ過安息香酸(65.5g)を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物を氷冷し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(150m L)を加え、酢酸エチル(1L)で抽出した。有機層を飽和重曹水(0.5L)で洗浄し、さらに飽和塩化ナトリウム水溶液(0.5L)で洗浄した後、乾燥し、濃縮することにより以下の物性値を有する表題化合物(52.3g)を得た。Mass:ESI(Pos.)m/z 248(M+H)⁺。

20 参考例15:

ベンジル 4-[(ベンジルアミノ)メチル]-4-ヒドロキシ-1-ピペ リジンカルボキシレート

参考例14で製造した化合物(4g(0.16mo1))の2-プロパノール(50mL)溶液に、ベンジルアミン(0.32mo1)を加え、80℃で8時間撹拌 した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより以下の物性値を有する表題化合物(5.7g)を得た。

Mass: ESI (Pos.) m/z $355(M+H)^{+}$.

参考例16:

ベンジル 4- { [ベンジル (2-フルオロベンゾイル) アミノ] メチル} -4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキシレート

参考例15で製造した化合物(10mmol)のジクロロメタン(30mL)溶液に、ピリジン(12mmol)を加え、さらに10℃以下で2ーフルオロベンゾイルクロライド(2.4g)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物を飽和重曹水(60mL)に加え、酢酸エチル(30mL)で抽出し、1N塩酸(30mL)で洗浄した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液(30mL)で洗浄後、乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより以下の物性値を有する表題化合物(2.7g)を得た。Mass:ESI(Pos.)m/z 477(M+H)⁺。

15 実施例29:

10

ベンジル 5ーオキソー4ーフェニルー4, 5ージヒドロー1'H, 3Hースピロ[1, 4ーベンズオキサゼピンー2, 4'ーピペリジン]ー1'ーカルボキシレート

参考例16で製造した化合物(2.7g)のN, N-ジメチルホルムアミド(3 0 mL)溶液に、60%水素化ナトリウム(0.45g)を加え、2時間撹拌し、室温で4日間反応させた。反応混合物を氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液(60mL)を加え、酢酸エチル(60mL)で抽出した。有機層を水(60mL)で洗浄後、乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより以下の物性値を有する本発明化合物(1.5g)を得た。

25 Mass: ESI (Pos.) m/z $457(M+H)^{+}$.

実施例29(1)~29(5):

ベンジルアミンの代わりに相当するアミンを用いて、参考例15→参考例 16→実施例29と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を 得た。

5

実施例29(1):

ベンジル 5-オキソー4-(2-フェニルエチル)-4, 5-ジヒドロー1'H, 3H-スピロ[1, 4-ベンズオキサゼピン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート

10 Mass: ESI (Pos.) m/z $471(M+H)^{+}$.

実施例29(2):

ベンジル 5-オキソー4-プロピルー4, 5-ジヒドロー1 $^{\prime}$ $^$

15 ルボキシレート

Mass: ESI (Pos.) m/z 409(M+H)⁺.

実施例29(3):

ベンジル 5ーオキソー4ーシクロペンチルー4, 5ージヒドロー1'H,

20 3H-スピロ [1, 4-ベンズオキサゼピン-2, 4'-ピペリジン]-1' -カルボキシレート

Mass: ESI (Pos.) m/z 435(M+H)⁺.

実施例29(4):

25 ベンジル 5ーオキソー4ー (シクロヘキシルメチル) -4, 5ージヒドロ -1, H, 3H-スピロ [1, 4ーベンズオキサゼピン-2, 4, -ピペリ

ジン] -1' -カルボキシレート

Mass: ESI (Pos.) m/z 463(M+H)⁺.

実施例29(5):

5 ベンジル 4-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-5-オキソー4,5
-ジヒドロ-1'H,3H-スピロ[1,4-ベンズオキサゼピン-2,4'
-ピペリジン]-1'-カルボキシレート
Mass:ESI(Pos.) m/z 452(M+H)⁺。

10 実施例30:

15

4-ベンジル-3, 4-ジヒドロ-5 H-スピロ [1, 4-ベンズオキサゼ $\$ ピン-2, 4'-ピペリジン]-5-オン

実施例29で製造した化合物(300mg)のメタノール(5mL)溶液に、20%パラジウム炭素(wet, 60mg)を加え、水素雰囲気下、5時間撹拌した。反応混合物をろ過し、濃縮することにより以下の物性値を有する本発明化合物(209mg)を得た。

Mass: ESI (Pos.) m/z 323(M+H)⁺.

実施例30(1)~30(5):

20 実施例29で製造した化合物の代わりに実施例29(1)~29(5)で 製造した化合物を用いて、実施例30と同様の操作をし、以下の物性値を有 する本発明化合物を得た。

実施例30(1):

25 4- (2-フェニルエチル) -3, 4-ジヒドロ-5H-スピロ[1, 4-ベンズオキサゼピン-2, 4'-ピペリジン]-5-オン

Mass: ESI (Pos.) m/z $337(M+H)^{+}_{0}$

実施例30(2):

4ープロピルー3, 4ージヒドロー5Hースピロ[1, 4ーベンズオキサゼ

5 ピン-2, 4'-ピペリジン]-5-オン

Mass: ESI (Pos.) m/z $275(M+H)^{+}$.

実施例30(3):

4-シクロペンチルー3, 4-ジヒドロー5H-スピロ[1, 4-ベンズオ

10 キサゼピンー2, 4'ーピペリジン]ー5ーオン

Mass: ESI (Pos.) m/z $301(M+H)^{+}$.

実施例30(4):

4-(シクロヘキシルメチル) - 3, 4-ジヒドロ-5H-スピロ [1, 4]

15 ーベンズオキサゼピンー2, 4'ーピペリジン]ー5ーオン

Mass: ESI (Pos.) m/z $329(M+H)^{+}$.

実施例30(5):

4-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3,4-ジヒドロー5H-スピ

20 ロ [1, 4ーベンズオキサゼピン-2, 4'ーピペリジン] -5ーオン

Mass: ESI (Pos.) m/z $318(M+H)^{+}_{o}$

実施例31:

4-ベンジル-1'-(3-フェニルプロピル)-3, 4-ジヒドロ-5H

25 -スピロ [1, 4-ベンズオキサゼピン-2, 4'-ピペリジン] -5-オ シ 実施例 3 0 で製造した化合物(0.01mm o 1)のテトラヒドロフラン(0.4 mL)溶液に、3-フェニルプロパナール(0.02mm o 1)およびMP-BH (OAc)₃(アルゴノート社製、製品番号 800415、loading; 2.25mm o 1/g)(13.3mg)を加え、終夜 <math>25 でで撹拌した。反応混合物にテトラヒドロフラン(0.4mL)およびPS-NHNH₂(アルゴノート社製、製品番号 800272、loading; 3.65mm o 1/g)(8.2mg)を加え、25 で終夜撹拌後、ろ過し、濃縮することにより以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

Mass:ESI (Pos., 20V) m/z 441(M+H)⁺, 265; HPLC保持時間(分):3.42。

10

15

実施例31(1)~31(11):

実施例31で製造した化合物の代わりに、実施例30(1)~30(5)で製造した化合物を、3-フェニルプロパナールの代わりに相当するアルデヒドを用いて、実施例31と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例31(1):

4-ベンジル-1' - (シクロペンチルメチル) -3, 4-ジヒドロ-5 H -スピロ [1, 4-ベンズオキサゼピン-2, 4' -ピペリジン]-5-オ

20 ン

Mass:ESI (Pos., 20V) m/z 809(2M+H)⁺, 405(M+H)⁺; HPLC保持時間(分):3.31。

実施例31(2):

25 4 ーベンジルー1'ーヘプチルー3, 4 ージヒドロー5 Hースピロ [1, 4 ーベンズオキサゼピンー2, 4'ーピペリジン] ー5 ーオン

Mass:ESI (Pos., 20V) m/z 841(2M+H)⁺, 421(M+H)⁺, 225; HPLC保持時間(分):3.51。

実施例31(3):

5 1'-(シクロペンチルメチル)-4-(2-フェニルエチル)-3,4-ジヒドロ-5H-スピロ[1,4-ベンズオキサゼピン-2,4'-ピペリジン]-5-オン

Mass:ESI (Pos., 20V) m/z 837(2M+H)⁺, 419(M+H)⁺; HPLC保持時間(分):3.34。

10

20

実施例31(4):

1' ープチルー4ー (2ーフェニルエチル) -3, 4ージヒドロー5Hース ピロ [1, 4ーベンズオキサゼピンー2, 4'ーピペリジン] -5ーオン Mass: ESI (Pos., 20V) m/z 785(2M+H)⁺, 393(M+H)⁺;

15 HPLC保持時間(分):3.29。

実施例31(5):

4-{[5-オキソ-4-(2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1'H,3H-スピロ[1,4-ベンズオキサゼピン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]メチル}ベンゾニトリル

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z 903(2M+H)⁺, 452(M+H)⁺; HPLC保持時間(分): 3.31。

実施例31(6):

25 4-シクロペンチルー1' -[(3, 5-ジメチルー1-フェニルー1H- ピラゾールー<math>4-イル) メチル]-3, 4-ジヒドロ-5H-スピロ[1,

4 - ベンズオキサゼピン-2, 4'-ピペリジン]-5-オン
Mass: ESI (Pos., 20V) m/z 969(2M+H)⁺, 485(M+H)⁺, 201, 185;
HPLC保持時間(分): 3.29。

5 実施例31(7):

4-シクロペンチルー1' - (4-メトキシベンジル) - 3, 4-ジヒドロ - 5 H - λ H - λ [1, 4-ベンズオキサゼピン - λ 2, λ 4' - λ - λ 9 λ 5 - λ λ

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $841(2M+H)^+$, $421(M+H)^+$;

10 HPLC保持時間(分):3.27。

実施例31(8):

4-(シクロヘキシルメチル)-1'-(3-フェニルプロピル)-3,4 -ジヒドロ-5H-スピロ[1,4-ベンズオキサゼピン-2,4'-ピペ

15 リジン] -5ーオン

Mass:ESI (Pos., 20V) m/z 893(2M+H)⁺, 447(M+H)⁺; HPLC保持時間(分):3.51。

実施例31(9):

20 4- (シクロヘキシルメチル) -1'-[(3,5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] -3,4-ジヒドロ-5H-スピロ[1,4-ベンズオキサゼピン-2,4'-ピペリジン]-5-オンMass:ESI (Pos.,20V) m/z 513(M+H)+,201,185;
HPLC保持時間(分):3.45。

25

実施例31(10):

1'ーヘプチルー4ープロピルー3, 4ージヒドロー5Hースピロ[1, 4ーベンズオキサゼピンー2, 4'ーピペリジン]ー5ーオン

Mass:ESI (Pos., 20V) m/z 745(2M+H)⁺, 373(M+H)⁺; HPLC保持時間(分):3.4。

5

実施例31(11):

4-[3-(i)y+ny=1) プロピル] -1'-(3-7x=ny) ロピル) -3, 4-i0 [1, 4-i0 [1, 4-i0 [1, 4-i0 [2, 4'0 -10] -5-x0

10 Mass: ESI (Pos., 20V) m/z 436(M+H)⁺, 218; HPLC保持時間(分): 3.05。

実施例32:

4 ーベンジルー1'ー(シクロペンチルカルボニル)ー3,4ージヒドロー 15 5 Hースピロ[1,4ーベンズオキサゼピンー2,4'ーピペリジン]ー5 ーオン

実施例30で製造した化合物(0.010mm o 1)のジクロロエタン(0.7m L)溶液に、シクロペンタンカルボニルクロライド(0.020mm o 1) およびポリ (4ービニルピリジン) (2 %cross-linked、アルドリッチ社製、CAS#9017 20 -40-7) (5.3mg)を加え、終夜25℃で撹拌した。反応混合物にPS-trisamine (アルゴノート社製、製品番号 800229、loading; 4.36mm o 1/g) (6.9 mg)を加え、25℃で終夜撹拌後、ろ過し、濃縮することにより以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $837(2M+H)^{+}$, $419(M+H)^{+}$;

25 HPLC保持時間(分):3.82。

Ų,

実施例33:

5 実施例30で製造した化合物(0.010mmo1)のジクロロエタン(0.7mL)溶液に、シクロペンチルイソシアナート(0.020mmo1)を加え、終夜25℃で撹拌した。反応混合物に、PS-trisamine(アルゴノート社製、製品番号800229、loading;4.36mmo1/g)(6.9mg)を加え、25℃で終夜撹拌後、ろ過し、濃縮することにより以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

10 Mass: ESI (Pos., 20V) m/z 867(2M+H)⁺, 434(M+H)⁺; HPLC保持時間(分): 3.69。

実施例34:

9-ベンジル-1-ブチル-3-(シクロヘキシルメチル)-2-チア-1,

3,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,2-ジオキシド参考例12で製造した化合物(183.8mg)の無水ジクロロメタン(6 mL)溶液に、アルゴン下、-78℃で、ジイソプロピルエチルアミン(0.422mL)および塩化スルフリル(35.1 μ L)を加え、0℃で1.5時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾20 燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:2)で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(0.9mg)を得た。

TLC:Rf 0.59 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CD₃OD) : δ 0.82-0.98(m, 2H), 0.92(t, J = 7.2Hz, 3H), 1.16-1.38(m, 8H), 25 1.46-1.60(m, 2H), 1.60-1.92(m, 7H), 1.98-2.11(m, 2H), 2.16-2.28(m, 2H), 2.70-2.80(m, 2H), 2.88(d, J = 7.2Hz, 2H), 3.04-3.16(m, 2H), 3.41-3.49(m, 2H), 3.52(s,

2H), 7.20-7.40(m, 5H);

Mass: MALDI (Pos.) m/z $448(M+H)^{+}$.

参考例17:

5 2- (1-ベンジル-4-ピペリジニリデン) エタノール

参考例 7 で製造した化合物 (7.15g) の無水テトラヒドロフラン (50mL) 溶液に、アルゴン下、-78 $\mathbb C$ で、水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (1.01M, 88mL) を滴下し、3 時間撹拌した。メタノールを加え1 時間撹拌後、不溶物をろ去し、ろ液を濃縮し、以下の物性値を有する表題化合物 (5.21g) を得た。

TLC:Rf 0.50 (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=20:2: 1);

NMR (CDCl₃): δ 7.11-7.39(m, 5H), 5.41(t, J = 7.1Hz, 1H), 4.14(d, J = 7.1Hz, 2H), 3.51(s, 2H), 2.40-2.50(m, 4H), 2.28-2.38(m, 2H), 2.21-2.28(m, 2H).

15

10

参考例18:

2- (1-ベンジル-4-ピペリジニリデン) エチル 2, 2, 2-トリクロロエタンイミドアート

参考例17で製造した化合物(4.90g)の無水テトラヒドロフラン(60m 20 L)溶液に、アルゴン下、0℃で水素化ナトリウム(60% in oil, 180m g)を加え15分間撹拌後、トリクロロアセトニトリル(2.70m L)を加え、 0℃でさらに2時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、1N塩酸で中和後、濃 縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢 酸エチル=3:1)で精製し、以下の物性値を有する表題化合物(6.25g)を 25 得た。

TLC:Rf 0.31 (ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.25(s, 1H), 7.22-7.36(m, 5H), 5.47(t, J = 7.1Hz, 1H), 4.80(d, J = 7.1Hz, 2H), 3.51(s, 2H), 2.42-2.51(m, 4H), 2.33-2.41(m, 2H), 2.24-2.32(m, 2H)_o

参考例19:

5 N- (1-ベンジル-4-ビニル-4-ピペリジニル) -2, 2, 2-トリ クロロアセタミド

参考例 1 9 で製造した化合物(6.10 g)のキシレン(1 0 0 m L)溶液を、 1 4 0 $\mathbb C$ で 1 7 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル= $4:1 \to 3:$

10 1) で精製し、以下の物性値を有する表題化合物(1.94g)を得た。

TLC: Rf 0.60 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 7.21-7.39(m, 5H), 6.40(s, 1H), 5.94(dd, J = 17.4, 10.8Hz, 1H), 5.20(d, J = 17.4Hz, 1H), 5.18(d, J = 10.8Hz, 1H), 3.52(s, 2H), 2.66-2.78(m, 2H), 2.11-2.29(m, 4H), 1.84-1.98(m, 2H);

15 Mass: ESI (Pos., 20V) m/z 366, 364, $362(M+H)^+$, 200.

参考例20:

1ーベンジルー4ービニルー4ーピペリジナミド

参考例19で製造した化合物(170mg)のメタノール(3mL)溶液 に5N水酸化ナトリウム水溶液(3mL)を加え、60℃で5時間撹拌した。 反応混合物を濃縮後、水を加えジクロロメタンにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=20:2:1)で精製し、以下の物性値を有する表題化合物(38mg)を得た。

25 TLC:Rf 0.26 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80: 10:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.20-7.39(m, 5H), 5.92(dd, J = 17.5, 10.7Hz, 1H), 5.14(d, J = 17.5Hz, 1H), 5.02(d, J = 10.1Hz, 1H), 3.55(s, 2H), 2.38-2.66(m, 4H), 1.73-1.86(m, 2H), 1.34-1.58(m, 2H),

5 参考例21:

1-ベンジル-N-ブチル-4-ビニル-4-ピペリジンアミン

参考例20で製造した化合物(250mg)のジクロロメタン(6mL)溶液に、プタナール(0.104mL)および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(292mg)を加え、0℃で2時間撹拌した。反応混合物に2N水酸10 化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=50:5:1)で精製し、以下の物性値を有する表題化合物(268mg)を得た。

TLC:Rf 0.43 (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=20:2:

15 1);

NMR (CDCl₃): δ 7.20-7.36(m, 5H), 5.64(dd, J = 17.7, 10.9Hz, 1H), 5.14(dd, J = 10.9Hz, 1.3Hz, 1H), 5.03(dd, J = 17.7Hz, 1.3Hz, 1H), 3.50(s, 2H), 2.35-2.51(m, 6H), 1.68-1.80(m, 2H), 1.57-1.68(m, 2H), 1.25-1.48(m, 5H), 0.90(t, J = 7.1Hz, 3H).

20 参考例 2 2:

25

N-(1-ベンジル-4-ビニル-4-ピペリジニル)-N-ブチル-<math>N'- (シクロヘキシルメチル) ウレア

シクロヘキシル酢酸 (300mg) のトルエン (5 mL) 溶液に、0℃でトリエチルアミン (0.287mL) およびジフェニルホスホリルアジド (0.498mL) を加え、室温で1時間、100℃で2時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥した。ここ

に参考例21で製造した化合物(200mg)を加え、室温で5時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみ→酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=100:5:1)で精製し、以下の物性値を有する表題化合物(253mg)を得た。

TLC:Rf 0.67 (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=20:2:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.22-7.33(m, 5H), 6.13(dd, J = 17.7, 10.9Hz, 1H), 5.22(dd, J = 10.9, 1.0Hz, 1H), 5.14(dd, J = 17.7, 1.0Hz, 1H), 4.62-4.70(m, 1H), 3.49(s, 2H), 3.21-3.32(m, 2H), 3.01(t, J = 6.6Hz, 2H), 2.52-2.63(m, 2H), 2.31-2.42(m, 2H), 2.06-2.22(m, 4H), 1.50-1.79(m, 7H), 1.06-1.49(m, 6H), 0.93(t, J = 7.3Hz, 3H), 0.83-0.94(m, 2H);

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $412(M+H)^+$, 200.

15 実施例35:

5

8-ベンジル-1-ブチル-3-(シクロヘキシルメチル)-4-メチル-1、3、8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2-オン

参考例22で製造した化合物(20mg)のN, N-ジメチルホルムアミド (0.4mL) 溶液にアルゴン下、0℃で水素化ナトリウム(60% in oil, 7.8 mg) を加え、80℃で1時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、メタノールを0℃で加えた後、さらに濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(15.6mg)を得た。

TLC:Rf 0.52 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2)

25 NMR (CDCl₃): δ 7.21-7.39(m, 5H), 3.48(s, 2H), 3.42-3.52(m, 1H), 3.32-3.42(m, 1H), 3.23-3.32(m, 1H), 2.82-2.92(m, 2H), 2.69-2.81(m, 1H), 2.60(dd, J = 13.8, 5.6Hz,

1H), 2.01-2.13(m, 1H), 1.83-1.92(m, 1H), 1.58-1.79(m, 9H), 1.09-1.58(m, 10H), 1.01(d, J = 6.2Hz, 3H), 0.90(t, J = 7.1Hz, 3H);

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $823(2M+H)^+$, $412(M+H)^+$.

5 実施例36:

10

25

実施例22(1)で製造した化合物(12.0mg)に4N塩化水素/酢酸エチル溶液(2mL)を加え、40℃で3日間撹拌した。60℃に昇温後、メタノール(0.1mL)を加えて3時間撹拌した後、濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物(9.3mg)を得た。

TLC:Rf 0.44 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=5:1:0.1);

NMR (CD₃OD) : δ 0.91(t, J = 7.5Hz, 3H), 1.26-1.32(m, 2H), 1.48-1.64(m, 4H), 1.84-1.98(m, 4H), 2.16-2.23(m, 2H), 2.30-2.48(m, 2H), 2.84-2.94(m, 2H), 3.02-3.70(m, 2H), 7.20-7.40(m, 5H);

Mass: MALDI (Pos.) m/z $373(M+H)^{\dagger}$.

実施例37:

20 フェニルメチル {3-[2-オキソー9-(2-フェニルエチル)-1-プロピルー1, 3, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカー3ーイル]プロピル} カーバメート

実施例36で製造した化合物 (9.3mg) の水 (2.5mL) 溶液に、0℃で炭酸ナトリウム (13.22mg) およびベンジルオキシカルボニルクロリド (0.01782mL) を加え、室温で30分間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣を

プレパラティブ薄層クロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=9:

1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(6.3mg)を得た。

TLC:Rf 0.63(クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CD₃OD) : δ 0.87(t, J = 7.2Hz, 3H), 1.26-1.36(m, 2H), 1.44-1.62(m, 4H),

5 1.67(quint, J = 6.3Hz, 2H), 1.94-2.15(m, 4H), 2.20-2.34(m, 2H), 2.56-2.66(m, 2H), 2.76-2.85(m, 2H), 2.88-3.00(m, 2H), 3.10(t, J = 6.3Hz, 2H), 3.15-3.25(m, 2H), 3.26-3.37(m, 2H), 5.05(s, 2H); 7.14-7.40(m, 10H);

Mass: MALDI (Pos.) m/z $507(M+H)^{+}$.

10 参考例23:

15

25

tert-プチル 4-(2-エトキシー2-オキソエチリデン)-1-ピペリジンカルボキシラート

Nーベンジルー4ーピペリドンの代わりにNー(tertープトキシカルボニル) -4ーピペリドンを用いて参考例7と同様の操作をし、以下の物性値を有す る表題化合物を得た。

TLC:Rf 0.26 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 5.71(s, 1H), 4.16(q, J = 7.1Hz, 2H), 3.41-3.57(m, 4H), 2.88-2.99(m, 2H), 2.23-2.33(m, 2H), 1.47(s, 9H), 1.28(t, J = 7.1Hz, 3H).

20 参考例24:

tert-ブチル 4- (2-ヒドロキシエチリデン)-1-ピペリジンカルボキシラート

参考例 2 3 で製造した化合物 (24.4 g) の無水テトラヒドロフラン (2 5 0 m L) 溶液に、アルゴン下、- 7 8 ℃で水素化ジイソブチルアルミニウム (1.01 Mへキサン溶液, 2 2 4 m L) を滴下し、2 時間撹拌した。反応液を氷冷した 1 N塩酸にあけ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥後、濃縮し、以

下の物性値を有する表題化合物(19.5g)を得た。

TLC:Rf 0.25 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl₃) : δ 5.49(t, J = 7.0Hz, 1H), 4.18(d, J = 7.0Hz, 2H), 3.37-3.49(m, 4H), 2.23-2.31(m, 2H), 2.15-2.22(m, 2H), 1.47(s, 9H),

5

15

25

参考例 2 5 :

tertープチル $4-\{2-[(2, 2, 2-)] クロロエタンイミドイル) オ$ キシ] エチリデン} -1-ピペリジンカルボキシラート

参考例24で製造した化合物 (19.5g) のテトラヒドロフラン (200mL) 溶液に、アルゴン下、0℃で、水素化ナトリウム (60% in oil. 377mg) 10 を加え30分間撹拌後、トリクロロアセトニトリル (9.03mL) を加え、0℃ でさらに2時間撹拌した。反応液に1N塩酸を加え中和後、酢酸エチルで抽 出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシ リカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で 精製し、以下の物性値を有する表題化合物(25.6g)を得た。

TLC:Rf 0.60 (ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃) : δ 8.28(s, 1H), 5.57(t, J = 7.0Hz, 1H), 4.82(d, J = 7.0Hz, 2H), 3.39-3.49(m, 4H), 2.28-2.36(m, 2H), 2.18-2.26(m, 2H), 1.47(s, 9H).

参考例26: 20

tertーブチル 4- [(トリクロロアセチル)アミノ]-4-ビニルー1-ピ ペリジンカルボキシラート

参考例25で製造した化合物(5.20g)のキシレン(100mL)溶液を、 130℃で1日間加熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲ ルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で精製し、 以下の物性値を有する表題化合物(4.77g)を得た。

TLC:Rf 0.54(ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃) : δ 6.46(s, 1H), 5.94(dd, J = 17.4Hz, 10.8Hz, 1H), 5.24(d, J = 10.8Hz, 1H), 5.25(d, J = 17.4Hz, 1H), 3.73-3.91(m, 2H), 3.07-3.21(m, 2H), 2.10-2.26(m, 2H), 1.74-1.88(m, 2H), 1.42-1.50(m, 9H)_o

5

参考例27:

tertープチル 4-アミノー4-ビニル-1-ピペリジンカルボキシラート 参考例26で製造した化合物 (500mg) のメタノール (5mL) 溶液 に5N水酸化ナトリウム水溶液 (5mL) を加え、60℃で7時間撹拌した。

10 反応液を濃縮後、水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=100:10:1)で精製し、以下の物性値を有する表題化合物(282mg)を得た。

TLC:Rf 0.48 (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=20:2:

15 1);

NMR (CDCl₃) : δ 5.90(dd, J = 17.5, 10.7Hz, 1H), 5.14(d, J = 17.5Hz, 1H), 5.05(d, J = 10.7Hz, 1H), 3.51-3.65(m, 2H), 3.33-3.44(m, 2H), 1.59-1.72(m, 2H), 1.46(s, 9H), 1.21-1.44(m, 2H)_o

20 参考例 28:

25

tertーブチル 4ー (ブチルアミノ) ー4ービニルー1ーピペリジンカルボキシラート

参考例 2 7 で製造した化合物(2.23 g)のジクロロメタン(4 0 m L)溶液に、ブタナール(0.933 m L)を加え、室温で 3 0 分間撹拌した。ここに水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(2.50 g)を 0 $\mathbb C$ で加え、室温で 2 時間撹拌した。反応混合物に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にした後、

ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、以下の物性値を有する表題化合物(2.60g)を得た。

TLC:Rf 0.36(酢酸エチル:メタノール=10:1);

5 NMR (CDCl₃): δ 5.62(dd, J = 17.7, 10.9Hz, 1H), 5.19(d, J = 10.9Hz, 1H), 5.03(d, J = 17.7Hz, 1H), 3.35-3.53(m, 4H), 2.37-2.45(m, 2H), 1.68-1.79(m, 1H), 1.49-1.67(m, 4H), 1.45(s, 9H), 1.26-1.44(m, 2H), 0.85-1.00(m, 2H), 0.90(t, J = 7.1Hz, 3H)_o

10 参考例29:

15

tertーブチル 4- (ブチル { [(シクロヘキシルメチル) アミノ] カルボニル アミノ) -4-ビニル-1-ピペリジンカルボキシラート

シクロヘキシルイソシアナート (0.35Mトルエン溶液, 10.1 mL) に、参考 例 28 で製造した化合物 (500 mg) を加え室温で 2 時間撹拌した。反応 液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル= $10:1 \rightarrow 4:1$) で精製し、以下の物性値を有する表題 化合物 (615 mg) を得た。

TLC:Rf 0.24 (ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃): δ 6.14(dd, J = 17.8, 10.8Hz, 1H), 5.25(dd, J = 10.8Hz, 0.7Hz, 20 1H), 5.16(dd, J = 17.8Hz, 0.7Hz, 1H), 4.60-4.67(m, 1H), 3.55-3.69(m, 2H), 3.15-3.31(m, 4H), 3.03(t, J = 5.7Hz, 2H), 1.98-2.18(m, 2H), 1.62-1.77(m, 4H), 1.48-1.62(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.11-1.37(m, 9H), 0.94(t, J = 7.1Hz, 3H), 0.81-0.92(m, 2H)_o

25 参考例30:

fertーブチル 4-[{[アリル (シクロヘキシルメチル) アミノ] カルボニ

ル} (ブチル) アミノ] -4-ビニル-1-ピペリジンカルボキシラート 参考例29で製造した化合物(500mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(10mL) 溶液にアルゴン下、臭化アリル(1.02mL) および水素化ナトリウム(60% in oil, 238mg)を加え、50℃で2時間撹拌した。0℃ で水を加えそのまま濃縮した。残渣に水を加えジクロロメタンで抽出した。 有機層を乾燥後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:1)で精製し、以下の物性値を有する表題化合物(500mg)を得た。

TLC: Rf 0.68 (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃): δ 6.31(dd, J = 17.9, 11.0Hz, 1H), 5.66-5.83(m, 1H), 4.99-5.28(m, 4H), 3.91-4.08(m, 2H), 3.24-3.49(m, 4H), 2.97-3.18(m, 2H), 2.86-2.96(m, 2H), 1.96-2.11(m, 2H), 1.58-1.75(m, 8H), 1.45(s, 9H), 1.38-1.45(m, 1H), 1.09-1.30(m, 6H), 0.82-0.97(m, 2H), 0.86(t, J = 7.2Hz, 3H).

15 実施例38:

tertープチル 7ープチルー9ー(シクロヘキシルメチル)ー8ーオキソー3, 7, 9ートリアザスピロ $\begin{bmatrix} 5 & 6 \end{bmatrix}$ ドデカー11ーエンー3ーカルボキシラート

参考例30で製造した化合物(1.07g)のジクロロメタン(232mL)溶20 液にアルゴン下、Grubbs'触媒(ベンジリデン[1,3-ビス(メシチレン)-2-イミダゾリジニリデン]トリシクロヘキシルホスフィン ルテニウム(IV) ジクロリド,787mg)を加え、室温で16時間撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1→6:1)で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(115mg)を得た。

TLC:Rf 0.36 (ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃): δ 5.95(d, J = 11.1Hz, 1H), 5.78-5.89(m, 1H), 3.50(t, J = 7.3Hz, 2H), 3.21(d, J = 7.3Hz, 2H), 3.10-3.18(m, 4H), 2.97-3.10(m, 2H), 1.92-2.08(m, 2H), 1.52-1.80(m, 9H), 1.46(s, 9H), 1.09-1.41(m, 6H), 0.92-1.05(m, 2H), 0.88(t, J = 7.3Hz, 3H);

5 Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $434(M+H)^+$, 378.

実施例39:

7ーブチルー9ー(シクロヘキシルメチル)ー3,7,9ートリアザスピロ[5.6] ドデカー11ーエンー8ーオン

- 10 実施例38で製造した化合物(108mg)の酢酸エチル(1.0mL)溶液に、4N塩化水素/酢酸エチル溶液(3.0mL)を加え、0℃で2時間撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣にジクロロメタンおよび1N水酸化ナトリウム水溶液を加えた。ジクロロメタンで抽出し、有機層を乾燥後濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物(83mg)を得た。
- 15 TLC:Rf 0.38(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80: 10:1);

NMR (CDCl₃): δ 6.03(d, J = 11.0Hz, 1H), 5.75-5.84(m, 1H), 3.71(dd, J = 5.1, 1.7Hz, 2H), 3.50(t, J = 7.3Hz, 2H), 3.13(d, J = 7.0Hz, 2H), 2.97-3.07(m, 2H), 2.80-2.91(m, 2H), 1.94-2.07(m, 2H), 1.83-1.95(m, 2H), 1.53-1.81(m, 8H),

20 1.09-1.52(m, 5H), 0.89-1.05(m, 2H), 0.89(t, J = 7.2Hz, 3H);

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z 334(M+H)⁺, 235.

実施例40:

7ープチルー9ー (シクロヘキシルメチル) -3, 7, 9ートリアザスピロ

25 [5. 6] ドデカンー8ーオン

*実施例39で製造した化合物(25mg)のメタノール(1.0mL)溶液に、

10%パラジウム/炭素(wet, 5.0mg)を加え、水素雰囲気下、室温で12時間撹拌した。触媒をセライト(商品名)でろ去後、ろ液を濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物(25mg)を得た。

TLC:Rf 0.29 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:

5 10:1);

NMR (CDCl₃): δ 3.50(t, J = 7.3Hz, 2H), 3.25-3.36(m, 2H), 3.21(d, J = 7.1Hz, 2H), 3.06-3.17(m, 2H), 2.79-2.93(m, 2H), 1.96-2.14(m, 4H), 1.40-1.88(m, 10H), 1.07-1.40(m, 7H), 0.91-1.06(m, 2H), 0.91(t, J = 7.0Hz, 3H);

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z $336(M+H)^{\dagger}$.

10

25

実施例41:

3ーベンジルー7ープチルー9ー(シクロヘキシルメチル)-3,7,9-トリアザスピロ「5.6]ドデカン-8-オン

実施例40で製造した化合物(22mg)のジクロロメタン(0.5mL)溶 液に、ベンズアルデヒド (0.0133mL)を加え、室温で10分間撹拌し、ここに水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(28mg)を加え、さらに4時間撹拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、アルカリ性とした後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2 →酢酸エチル:メタノール=30:1)で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(7.8mg)を得た。

TLC:Rf 0.37 (酢酸エチル:メタノール=10:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.18-7.35(m, 5H), 3.50(s, 2H), 3.20-3.37(m, 2H), 3.04-3.18(m, 4H), 2.67-2.81(m, 2H), 2.02-2.20(m, 4H), 1.49-1.88(m, 10H), 1.10-1.50(m, 9H), 0.87-1.04(m, 2H), 0.88(t, J = 7.0Hz, 3H);

 \dot{M} ass: ESI (Pos., 20V) m/z 426(M+H)⁺.

実施例41(1):

3 ーベンジルー7ーブチルー9ー(シクロヘキシルメチル)-3,7,9-トリアザスピロ[5.6]ドデカー11-エン-8-オン

5 実施例40で製造した化合物の代わりに実施例39で製造した化合物を用いて、実施例41と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.56(酢酸エチル:メタノール=10:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.20-7.36(m, 5H), 5.94(d, J = 11.2Hz, 1H), 5.67-5.78(m, 1H), 3.68(dd, J = 4.9, 1.5Hz, 2H), 3.51(s, 2H), 3.21(t, J = 7.0Hz, 2H), 3.11(d, J = 7.0Hz, 2H), 2.65-2.76(m, 2H), 2.22-2.36(m, 2H), 2.08-2.21(m, 2H), 1.55-1.82(m, 8H), 1.37-1.50(m, 2H), 1.07-1.36(m, 5H), 0.83-1.00(m, 2H), 0.88(t, J = 7.3Hz, 3H); Mass: ESI (Pos., 20V) m/z 424(M+H)⁺°.

15 参考例31:

tertープチル 4ー [ブチル (2ーイソブチルアクリロイル) アミノ] ー4ー ビニルー1ーピペリジンカルボキシラート

参考例28で製造した化合物(85mg)のジクロロメタン(2.0mL)溶液に、トリエチルアミン(0.070mL)および2ークロロカルボニルー4ーメ 20 チルー1ーペンテン(67mg)を0℃で加えた。反応混合物を0℃で3時間撹拌し、メタノール(0.10mL)を加え、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(92mg)を得た。

TLC:Rf 0.50 (ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

25 NMR (CDCl₃): δ 6.31(dd, J=17.8, 11.0Hz, 1H), 5.01-5.22(m, 4H), 3.56-3.75(m, 2H), 3.15-3.36(m, 4H), 2.09-2.20(m, 4H), 2.09(d, J=7.1Hz, 2H), 1.71-1.87(m, 1H),

1.47-1.59(m, 2H), 1.46(s, 9H), 1.12-1.30(m, 2H), 0.93(d, J=6.6Hz, 6H), 0.88(t, J=7.3Hz, 3H)_o

実施例42:

5 tertープチル 1ープチルー3ーイソプチルー2ーオキソー1,8ージアザス ピロ[4.5] デカー3ーエンー8ーカルボキシラート

参考例 31 で製造した化合物(63mg)のトルエン(6.4mL)溶液にGrubbs,触媒(ベンジリデン [1, 3-ビス(メシチレン) <math>-2- イミダゾリジニリデン]トリシクロヘキシルホスフィン ルテニウム (IV) ジ

10 クロリド, 68mg)を加え、80で4時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル=6:1)で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物(56mg)を得た。

TLC:Rf 0.31(ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

15 NMR (CDCl₃): δ 7.01(s, 1H), 4.18-4.29(m, 2H), 3.17-3.28(m, 2H), 2.87-3.01(m, 2H), 2.17(dd, J=7.1, 1.2Hz, 2H), 1.83-2.04(m, 4H), 1.52-1.66(m, 2H), 1.49(s, 9H), 1.25-1.40(m, 3H), 0.93(t, J=7.3Hz, 3H), 0.91(d, J=6.6Hz, 6H).

実施例43:

20 1 ープチルー 3 ーイソプチルー 1, 8 ージアザスピロ [4.5] デカー 3 ー エンー 2 ーオン・塩酸塩

実施例38で製造した化合物の代わりに実施例42で製造した化合物を用いて、実施例39と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

25 TLC:Rf 0.35 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80: 10:1);

NMR (CDCl₃): δ 6.98(s, 1H), 3.41-3.54(m, 2H), 3.25-3.34(m, 2H), 2.98-3.14(m, 2H), 2.34-2.51(m, 2H), 2.17(dd, J=7.1, 1.1Hz, 2H), 1.85-2.01(m, 1H), 1.55-1.69(m, 2H), 1.41-1.52(m, 2H), 1.30-1.41(m, 2H), 0.93(t, J=7.2Hz, 3H), 0.91(d, J=7.0Hz, 6H).

5 実施例44:

8ーベンジルー1ープチルー3ーイソブチルー1,8ージアザスピロ[4.

5] デカー3ーエンー2ーオン

実施例40で製造した化合物の代わりに実施例43で製造した化合物を用いて、実施例41と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC:Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.23-7.41(m, 5H), 7.00(s, 1H), 3.59(s, 2H), 3.20-3.30(m, 2H), 2.89-3.01(m, 2H), 2.17-2.37(m, 4H), 2.14(dd, J=7.1, 1.2Hz, 2H), 1.84-2.01(m, 1H), 1.53-1.65(m, 2H), 1.23-1.41(m, 4H), 0.92(t, J=7.2Hz, 3H), 0.90(d, J=6.6Hz, 6H).

15

20

10

生物学的実施例:

一般式 (I) で示される本発明化合物が、CCR5拮抗活性またはCCR 2拮抗活性を有することは、例えば、以下の実験で証明された。全体の操作は、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、遺伝子高発現細胞を作製し、常法となっている方法を活用した。また、本発明の測定方法は、以下のように、本発明化合物を評価するために、測定精度の向上および/または測定感度の改良を加えたものである。以下に詳細な実験方法を示す。

[実験方法]

25 (1) ヒトCCR 5 遺伝子の単離

・ ヒト胎盤cDNAは、Marathon cDNA amplification kit(Clontech)を用いて

作製した。PCRプライマーである hCCR5XbaI-F1:5'-AGCTAGTC TAGATCCGTTCCCCTACAAGAAACTCTCC-3'(配列番号1)および hCCR5XbaI-R1:5'-AGCTAGTCTAGAGTGC ACAACTCTGACTGGGTCACCA-3'(配列番号2)は、GenBank U54994 の配列に基き設計した。

ヒト胎盤 c DNAを鋳型として、Ex Taq (Takara) を用いて、PCR反応 (95℃で2分→ [95℃で30秒、60℃で45秒、72度で1分]×35回)を行なった。増幅したPCR産物を、1%アガロースゲル電気泳動後、QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN)を用いて精製し、制限酵素 XbaI で切断した。切断した断片を、発現ベクターpEF-BOS-bsr に DNA Ligation Kit Ver.2 (Takara)を用いて連結し、大腸菌 DH5a に形質転換した。このプラスミドpEF-BOS-bsr/hCCR5を調製し、DNA配列を確認した。

(2) CHO細胞の培養

5

CHO-dhfr(-)は、Ham's F-12(ウシ胎児血清(10%)、ペニシリン(50U
 /m1)、ストレプトマイシン(50mg/m1)含有)を用いて培養した。
 また、形質導入した細胞は、前記にプラストサイジン(5mg/m1)を添加し、培養した。

(3) CHO細胞への形質導入

DMRIE-C reagent (Gibco BRL) を用いて、プラスミド pEF-BOS-bsr/hCCR5 20 を CHO-dhfr(-)細胞に形質導入した。 4 8 時間後、5 m g / m 1 のブラストサイジンを含む培地に交換して選択を行ない、安定過剰発現細胞を樹立した。

(4) RANTESとCCR5の結合(RANTESのCaイオン一過性上 昇誘導活性)に対する阻害実験

樹立したヒトCCR 5 安定過剰発現CHO細胞(CCR 5 / CHO細胞)

25 を、Ham's F-12 培地およびFBS(10%)に懸濁し、96 穴プレートに3.0

×10 6 細胞 / 穴となるように巻き込んだ。37℃で1日培養した後、培養上

情を除去して、Ham's F-12 培地(Fura-2AM(5 μ M)、Probenecid(2.5mM) およびHEPES(20mM; p H7.4)含有)を80 μ 1 / 穴添加し、遮光 状態で、37℃で1時間インキュベートした。1×Hanks/HEPES(20mM; p H7.4)溶液で2回洗浄した後、同溶液を100 μ 1 / 穴添加した。 5 この Fura-2AM を取り込んだ C C R 5 / C H O 細胞に対して、試験化合物を添加後3分経過時に、1×Hanks/HEPES(20mM; p H7.4)溶液で希釈した組み換えヒトRANTES(PeproTech)を、最終濃度10 n M添加した。 ヒトRANTESによって誘導される細胞内C a ²⁺濃度の一過性上昇を、96穴用C a ²⁺検出器(浜松ホトニクス)を用いて測定し、試験化合物の阻害 率(%)を以下の計算式により算出した。

阻害率=
$$\frac{(E c - E a)}{E c} \times 100$$

Ec:RANTESによるCa²⁺一過性上昇の測定値

20

25

Ea:試験化合物を添加した時のRANTESによるCa²⁺一過性上昇の測 定値

15 その結果、本発明化合物は、10μΜで50%以上の阻害を示した。

(5) MCP-1とCCR2の結合(MCP-1のCaイオン一過性上昇誘導活性)に対する阻害実験

ヒトCCR2を発現している細胞、例えばヒト単球細胞株THP-1 (ATCC No.TIB-202) をFBS (10%)、Fura2-AM (5 μ M)、Probenecid (2.5mM) およびHEPES (20mM; p H7.4)を含む RPMI1640 培地に 5.0×10 6細胞/m1となるように懸濁し、遮光した状態で、37℃で30分間保温した。4~8倍の1×Hanks/HEPES (20mM; p H7.4)/Probenecid (2.5mM)を添加し、遮光した状態で、さらに37℃で30分間保温した。1×Hanks/HEPES (20mM; p H7.4)/Probenecid (2.5mM)が溶液で細胞を洗浄した後、同溶液で2.0×10 6細胞/m1に再懸濁し、96

穴プレートに 100μ 1添加した。試験化合物溶液を添加後、 $3分経過時に1 \times Hanks/HEPES (<math>20mM$; pH7.4)/Probenecid (2.5mM) で希釈した組換えヒトMCP-1 (PeproTech)を最終濃度30nM添加した。ヒトMCP-1により誘導される細胞内 Ca^{2+} 濃度の一過性上昇を96穴用 Ca^{2+} 検出機(浜松ホトニクス)を用いて測定し、試験化合物の阻害率(%)を以下の計算式により算出した。

阻害率=
$$\frac{(E c - E a)}{E c} \times 100$$

Ec: MCP-1によるCa²⁺一過性上昇の測定値、

E a:試験化合物を添加した時のMCP-1によるCa $^{2+}$ 一過性上昇の測定値。 その結果、本発明化合物は、MCP-1とCCR 2 の結合を阻害した。例 えば、実施例 3 7で製造した化合物は、 1 0 $^{\mu}$ Mで 5 0%以上の阻害を示し た。

製剤例1:

5

15 以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に50mgの活性 成分を含有する錠剤10万錠を得た。

1-ブチルー3-イソブチルー1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカンー2, 4-ジオン(5.0 k g); カルボキシメチルセルロースカルシウム(崩壊剤)(0.2 k g); ステアリン酸マグネシウム(潤滑剤)(0.1 k g);微結晶セルロース(4.7 k g)。

製剤例2:

20

25

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5mL ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1アンプル中20mgの活 性成分を含有するアンプル10万本を得た。

1-ブチル-3-イソプチル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン(2.0kg); マンニトール(2.0kg); 蒸留水(5.00 L)。

5 産業上の利用可能性

10

一般式(I)で示される本発明化合物、その塩、そのNーオキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグは、安全で低毒性であるので、医薬品原薬として利用可能であり、また、ケモカイン拮抗作用を有するので、各種炎症、自己免疫疾患、アレルギー疾患等の免疫疾患またはHIV感染の予防および/または治療に有用である。

請求の範囲

1. 一般式(I)



- 5 [式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基または 置換基を有していてもよい環状基を表わし、環Aは置換基を有していてもよ い5~8員の環状基(ただし、3位でスピロ結合した2,5-ジケトピペラ ジンを除く。)を表わし、環Aはさらに環Bと縮合していてもよく、環Bは 置換基を有していてもよい3~8員の単環式炭素環または複素環を表わす。] で示されるスピロピペリジン化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四 級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ。
- 2. 環Aが、置換基を有していてもよい5~8員の複素環である請求の範囲1記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのNーオキシド体、その四 87ンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ。
 - 3. 環Aが、置換基を有していてもよい5~8員の含窒素複素環である請求の範囲2記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのNーオキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ。

20

4. 環Aが、

[式中、---- は一重結合または二重結合を表わし、R²、R³、R⁴およびR 5はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素 基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、置 換されていてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよい環状基 を表わすか、R³とR⁴は一緒になって、

5

$$= Q^1$$

(基中、Q¹およびQ²はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していて もよい脂肪族炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていても よいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよい環状基を表わす。)を表わし、環Bは置換基を有していてもよい3~8員の単環式炭素環または複素環を表わす。ただし、環Aが、

5 を表わす場合のR⁴は、---- が一重結合を表わすときのみ存在するものとする。]

で示される請求の範囲3記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのNーオキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ。

10

環Aが、

$$R^{2}$$
 R^{5} R^{2} R^{2} R^{3} R^{4} R^{4} R^{5} R^{5

[式中、全ての記号は請求の範囲4の記載と同じ意味を表わす。] で示される請求の範囲4記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのNーオキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ。

6. 環Aが、

5



[式中、N^Aは窒素原子を表わし、R^{NA}は、置換基を有していてもよい脂肪 10 族炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボ キシ基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換基を有していても よい環状基を表わし、A^Aは、

(式中、矢印は、N^Aと結合可能な位置を表わし、R^{A1}、R^{A2}およびR^{A3}はそれぞれ独立して、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよい環状基を表わすか、R^{A2}およびR^{A3}は一緒になって、

5

15

20

$$=$$
QA1
 Q^{A2}

(基中、Q^{A1}およびQ^{A2}はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよい環状基を表わす。ただし、Q^{A1}およびQ^{A2}の少なくとも一方は、水素原子を表わさないものとする。)を表わす。]

で示される請求の範囲3記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのNーオキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ。

- 7. R^1 が、置換基を有していてもよい $C1\sim10$ の脂肪族炭化水素基である請求の範囲1記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ。
- 8. R^1 が、置換基を有していてもよい5~10員の単環または二環式の環状基である請求の範囲1記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロド

ラッグ。

5

25

9. R¹が、置換基を有していてもよい3~10員の単環または二環式の環 状基によって置換された炭素数1~6のアルキル基である請求の範囲1記載 のスピロピペリジン化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモ ニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ。

- 10. 請求の範囲1記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。
 - 11. ケモカイン受容体拮抗剤である請求の範囲10記載の医薬組成物。
- 12. ケモカイン受容体が C C R 5 である請求の範囲 1 1 記載の医薬組成 15 物。
 - 13. ヒト免疫不全ウィルス感染の予防および/または治療剤である請求の範囲10記載の医薬組成物。
- 20 14. 後天性免疫不全症候群の予防および/または治療剤である請求の範囲10記載の医薬組成物。
 - 15. 後天性免疫不全症候群の病態進行抑制剤である請求の範囲10記載の医薬組成物。
 - 16. ケモカイン受容体がCCR2である請求の範囲11記載の医薬組成物。

17. 動脈硬化または腎症の予防および/または治療剤である請求の範囲 10記載の医薬組成物。

5 18. 請求の範囲1記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのNーオキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグと、プロテアーゼ阻害薬、逆転写酵素阻害薬、インテグラーゼ阻害薬、フュージョン阻害薬および/またはケモカイン阻害薬から選ばれる1種または2種以上とを組み合わせてなる医薬。

10

19. 請求の範囲1記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのNーオキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物におけるCCR5またはCCR2に起因する疾患の予防および/または治療方法。

15

20. CCR5またはCCR2に起因する疾患の予防および/または治療剤を製造するための請求の範囲1記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのNーオキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグの使用。

20

配列表

SEQUENCE LISTING

<110> ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. <120> Spiropiperidine compounds and pharmaceutical uses thereof <130> ONF-4994PCT <150> JP 2003-114188 <151> 2003-04-18 <160> 2 <170> PatentIn Ver. 2.1 <210> 1 ⟨211⟩ 37 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Description of Artificial Sequence: Forward primer hCCR5Xba1 <400> 1 37 agctagtcta gatccgttcc cctacaagaa actctcc <210> 2 <211> 37 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Description of Artificial Sequence:Revese primer hCCR5Xba1 <400> 2

agctagtcta gagtgcacaa ctctgactgg gtcacca

37

International application No.

PCT/JP2004/005493

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CASONLINE REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Х	WO 03/020721 A1 (Novartis AG.), 13 March, 2003 (13.03.03), & EP 1423391 A1	1-7,9
х	WO 02/06234 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 24 January, 2002 (24.01.02), & EP 1302462 A1 & US 2003187023 A1	1-6
X 	JP 11-512723 A (Eli Lilly and Co.), 02 November, 1999 (02.11.99), & US 6291469 B1	1-7,10,17
х	JP 49-72332 A (Sankyo Co., Ltd.), 12 July, 1974 (12.07.74), (Family: none)	1-6

	Further documents are listed in the continuation of Box C.	See patent family annex.		
*	Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive		
"L"	•	step when the document is taken alone		
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "Y"		document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is		
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	combined with one or more other such documents, such combination		
accument patrished prior to the international trining date but later diam the		being obvious to a person skilled in the art		
	priority date claimed	"&" document member of the same patent family		
		<u>,</u>		
Date of the actual completion of the international search Date of mailing of the international search report				
	08 July, 2004 (28.07.04)	03 August, 2004 (03.08.04)		

Authorized officer

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

Japanese Patent Office

Name and mailing address of the ISA/

Facsimile No.

International application No.
PCT/JP2004/005493

_		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
х	JP 49-13184 A (Sankyo Co., Ltd.), 05 February, 1974 (05.02.74), (Family: none)	1-6
, X	JP 04-18092 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 22 January, 1992 (22.01.92), (Family: none)	1-6,10
х	JP 2003-104884 A (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 April, 2003 (09.04.03), & US 2002189124 A1	1-6,10,17
х	JP 08-512034 A (Bayer AG.), 17 December, 1996 (17.12.96), & WO 95/01358 A1	1-6
x	JP 2002-348288 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.) 04 December, 2002 (04.12.02)	, 1-16,18,20
P,X	WO 03/057698 A2 (Acadia Pharmaceuticals Inc., USA), 17 July, 2003 (17.07.03),	1-6
A	WO 02/074770 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 September, 2002 (26.09.02),	1-20

International application No.
PCT/JP2004/005493

Box No.	п	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)
This inter	mationa	search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following
Cla ther	because aim apy,	Nos.: 19 they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: 19 pertains to a method for treatment of the human body by which is a matter for which this International Searching y is not required to search.
		Nos.: they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an hat no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. 🔲	Claims because	Nos.: e they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box No.	ш	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)
This Inte	rnation	al Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
1. Searchab		equired additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all
2. 🔲	As all s	earchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of litional fee.
3. Covers		y some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report
	only th	ose claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.		uired additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is ed to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark	on Pro	The additional season rees were accompanied by the approach a protest.
		No protest accompanied the payment of additional search fees.

International application No.

PCT/JP2004/005493

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 37/08, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 37/08, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

(Subject matter for search)

The compounds represented by the general formula (I) given in claim 1 involve an extremely wide range of compounds. However, the compounds which are disclosed in the meaning of Article 5 of the PCT are limited to an extremely small part of the compounds claimed. Consequently, the compounds claimed are considered to be not supported by the description in the meaning of Article 6 of the PCT. Therefore, a search was made for the compounds specified in the description.

国際出願番号 PCT/JP2004/005493 国際調査報告 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC)) Int. C1' C07D471/10, A61K31/438, 31/527, 31/5513, 45/06, A61P1/04, 1/16, 3/10, 9/10, 11/00, 11/02, 11/06, 13/12, 17/0 0. 17/04, 17/06, 19/02, 25/00, 27/02, 29/00, 31/18, 35/04, 37/02, 37/06, 37/08, 43/00 調査を行った分野 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IP.C)) Int. Cl' C07D471/10, A61K31/438, 31/527, 31/5513, 45/06, A61P1/04, 1/16, 3/10, 9/10, 11/00, 11/02, 11/06, 13/12, 17/00, 17/04, 17/06, 19/02, 25/00, 27/02, 29/00, 31/18, 35/04, 37/02, 37/06, 37/08, 43/00 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語) CASONLINE REGISTRY (STN) 関連すると認められる文献 関連する 引用文献の 請求の範囲の番号 カテゴリー* 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 WO 03/020721 A1 (Novartis AG) 2003.03.13 & EP 1423391 A1 1-7, 9χ WO 02/06234 A1 (武田薬品工業株式会社) 2002.01.24 & 1-6 X EP 1302462 A1 & US 2003187023 A1 JP 11-512723 A(イーライ リリー アンド カンパニー) 1999. 11. 02 & US 6291469 B1 1-7, 10, 17 X IP 49-72332 A (三共株式会社) 1974.07.12 (ファミリーなし) 1-6 X JP 49-13184 A (三共株式会社) 1974.02.05 (ファミリーなし) 1-6 X

JP 04-18092 A (山之内製薬株式会社) 1992.01.22 (ファミリーなし)

JP 08-512034 A(パイエル・アクチェンゲゼルシャフト) 1996. 12. 17 & WO 95/01358A1

JP 2003-104884 A(萬有製薬株式会社)2003.04.09 &

ı	चा	C欄の続きに	光 かあかれなり巻	キャナルス
	$ \mathbf{X} $	し惻の配さた	も又断か列争	マメ ル (ハ. 色。

* 引用文献のカテゴリー

X

X

X

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す

US 2002189124 A1

- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日 以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行 日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する 文献(理由を付す)
- 「O」ロ頭による開示、使用、展示等に言及する文献

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって 出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論 の理解のために引用するもの

1-6, 10

1-6

1-6, 10, 17

- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明 の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以 上の文献との、当業者にとって自明である組合せに よって進歩性がないと考えられるもの

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	「&」同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 08.07.2004	国際調査報告の発送日 03.8.2	2004	4
国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官(権限のある職員)	4 P	8213
日本国特許庁(ISA/JP) . 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	被辺 仁 (電話番号 03-3581-1101)	内線 3	3 4 5 2

国際調査報告

C(続き).	関連すると認められる文献	
引用文献の	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
カテゴリー*	JP 2002-348288 A (小野薬品工業株式会社) 2002.12.04	1–16, 18, 20
Λ.	Or noon organization to the New House day have not	
Р, Х	WO 03/057698 A2 (Acadia Pharmaceuticals Inc., USA) 2003.07.17	1-6
A	WO 02/074770 A1 (小野薬品工業株式会社)2002.09.26 & US 2004082584	1-20
	, ,	
	·	
	-	
•		
	•	
· .		

第Ⅱ欄 請求	の範囲の一部の調査ができないときの意見(第1ページの2の続き)
法第8条第3 成しなかった	項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作。
1. X 請求 つま	tの範囲 <u>19</u> は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。 り、
請	求の範囲19は治療による人の身体の処置方法であり、この国際調査機関が調査をす ことを要しない事項である。
	さの範囲は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしてい N国際出願の部分に係るものである。つまり、
	その範囲は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に って記載されていない。
第Ⅲ欄 発明	の単一性が欠如しているときの意見(第1ページの3の続き)
次に述べる	らようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。
	·
	質人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求(随囲について作成した。 -
	ロ調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追 関査手数料の納付を求めなかった。
	項人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納 のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
	頂人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載 している発明に係る次の請求の範囲について作成した。
	な料の異議の申立てに関する注意 加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
l i	加調査手数料の納付と共に出願人から異識申立てがなかった。

〈調査の対象〉

請求の範囲1に記載された一般式(I)で示される化合物は極めて広範な化合物を含むものであるが、PCT第5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎず、PCT第6条の意味での明細書の開示による裏付けを欠くものと認められる。よって、調査は、明細書に具体的に記載された化合物について行った。